

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 6

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BUGNON Jacques

Licencié-ès-Sciences

né le 3 Mars 1921 à LANGRUNE-SUR-MER (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 8 Janvier 1963

ETUDE CRITIQUE DU ROLE METABOLIQUE
DE LA PYRIDOXINE

Application à la pathologie cardiovasculaire

Président :

M. F. - P. MERKLEN

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 6

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BUGNON Jacques

Licencié-ès-Sciences

né le 3 Mars 1921 à LANGRUNE-SUR-MER (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 8 Janvier 1963.

ETUDE CRITIQUE DU ROLE METABOLIQUE

DE LA PYRIDOXINE

Application à la pathologie cardiovasculaire

Président :

M. F. - P. MERKLEN

Professeur



EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



Digitized by the Internet Archive
in 2026

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE
2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Lacnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	VARANGOT (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	LELONG (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MARIE (J.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BERNARD (E.)
Clinique stomatologique (Pitié)	MICHAUX (L.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique	ROUX (M.)
Clinique traumatologique	LEMAIRE (A.)
Sémiologie médicale	GAULTIER (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	PADOVANI (P.)
Clinique urologique (Necker)	DOMART (A.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) CAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSET (F.) CHOMETTE (G.) COUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.) DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU EL. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUII (J.) JEROME (H.)	Oto-rhino-Laryngologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
Anesthésiologie	PLAS (F.) BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Parasitologie	GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Bactériologie	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.) BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Biochimie médicale	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDoux-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Carcinologie	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Dermato-Syphiligraphie	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Electro-Radiologie	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Hématologie	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Histologie	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Hydrologie	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Hygiène	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Maladies infectieuses	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Médecine légale	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Médecine du travail	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Neuro-chirurgie	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Obstétrique	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Ophthalmologie	BOISSON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUGAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ANFLINE (A.) pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	LAUNAY (C.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Félix-Pierre MERKLEN

qui nous fait l'honneur d'accepter la
présidence du jury de cette thèse,

qu'il trouve l'expression de notre pro-
fonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Louis KERVAREC

en témoignage de gratitude pour nous avoir
accueilli dans son Service et facilité la réa-
lisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur Elie FOUCQUIER

avec l'assurance de notre indéfectible et
respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur Jean de COULIBOEUF

en gage de notre sincère amitié.

Service de Médecine Femmes de l'Hôpital
de Notre-Dame du Perpétuel Secours,
Levallois.

ETUDE CRITIQUE DU ROLE METABOLIQUE
DE LA PYRIDOXINE

Application à la pathologie cardiovasculaire

INTRODUCTION

Le fait que, chez l'Homme, un tableau clinique imputable à la seule avitaminose B6 spontanée soit exceptionnel a fait pendant longtemps considérer la pyridoxine comme un agent thérapeutique d'intérêt secondaire, bien que celle-ci fût connue depuis vingt cinq ans et synthétisée depuis une vingtaine d'années.

En réalité, la multiplicité et la complexité des phénomènes biologiques auxquels la pyridoxine prend une part souvent indispensable n'ont pas permis aux chercheurs, jusqu'à une date récente, de débrouiller l'écheveau de son activité biochimique et pharmacologique.

Il n'est en effet guère d'espèce animale, voire végétale, qui ne soit indifférente à la vitamine B6. Sa déficience engendre chez l'Homme des syndromes apparemment disparates, affectant le système cardiovasculaire aussi bien que nerveux, l'hématopoïèse comme la trophicité cutanéomuqueuse, ... Cette pluralité de troubles n'est que l'expression d'une perturbation profonde du métabolisme intermédiaire, où l'on puise les bases de l'utilisation thérapeutique de la vitamine B6.

Nous nous sommes limités à l'étude de cette utilisation dans le domaine cardiovasculaire, en faisant ressortir d'abord, dans une première partie, après un rappel historique, les caractéristiques chimiques et métaboliques de la pyridoxine susceptibles d'éclairer son importance thérapeutique, ainsi que les résultats expérimentaux d'avitaminose animale et humaine ;

dans une deuxième partie, nous verrons comment les connaissances actuelles sur la pyridoxine dans le seul domaine cardiovasculaire nous ont amené à entreprendre nos essais personnels de traitement d'artérites chroniques oblitérantes des membres,

consignés dans la troisième partie ;

avant d'exposer en dernier lieu nos conclusions sur ce chapitre qui reste toujours d'actualité.

HISTORIQUE

Trois étapes ont successivement présidé à l'établissement des connaissances actuelles sur la pyridoxine : isolement et caractérisation, étude expérimentale, application chez l'Homme.

1° - C'est au cours des recherches poursuivies sur l'étiopathogénie de la pellagre humaine qu'on s'est aperçu de l'analogie des syndromes dermatosiques décrits chez plusieurs espèces animales, sous le même nom de "pellagre", et provoqués par une carence en facteurs hydrosolubles, différents de la thiamine.

Ainsi l'apparition des lésions pellagroïdes du Rat : dermatite érythémato-squameuse symétrique et bilatérale des extrémités et du museau, est prévenue par un facteur hydrosoluble du groupe B, contenu dans la levure et adsorbé par la terre à foulon, dont Goldberger et Lillie pressentaient déjà l'existence en 1926 lorsqu'ils en attribuèrent l'activité à la portion thermostable du complexe B, ou vitamine B2, et que P. György (1-4) distingue, pour la première fois en 1934, de la lactoflavine. Il désigne sous le nom de vitamine B6 ce "pellagra preventive factor" du Rat.

Confirmant que la lactoflavine n'est pas le facteur anti-pellagre du Rat, L.J. Harris (5) la décompose en deux fractions BF ("Flavin") et BP ("Pellagra"), et pressent l'individualité du "pellagra-preventing factor" de l'Homme en lui réservant le terme "P-P" déjà bien connu à cette date.

Peu après, T. W. Birch, P. György et L. J. Harris (6) réussissent à différencier la vitamine B6 du facteur PP et proposent de l'appeler facteur de l'acrodynie du Rat pour mieux souligner le caractère faussement pellagroïde des lésions et leur localisation aux extrémités. Ils notent de plus que le Rat n'est pas sensible à la déficience en facteur PP humain ni à celle en facteur anti-"black tongue" du Chien. La répartition de la vitamine B6 est étudiée dans divers produits alimentaires : céréales dont le Blé, le Maïs, le Riz et ses polissures, levure, lait, viandes.

A la même époque, divers auteurs (7) aboutissent à des conclusions semblables et baptisent "facteur Y", "facteur H", "facteur I", la vitamine B6 qui se voit également appelée "adermine" pour évoquer les troubles cutanés observés chez l'animal.

On assiste en 1938 à l'isolement, à l'état cristallisé, de ce facteur dont la formule chimique est simultanément établie par plusieurs équipes de chercheurs, et la première synthèse réalisée un an plus tard par S. A. Harris et K. Folkers (8). Ce corps, pour lequel la dénomination pyridoxine proposée par P. György et R. E. Eckardt (9) est officiellement adoptée en 1940 (10), possède toutes les propriétés physiologiques de la vitamine antidermatosique du Rat : l'identité d'action avec la vitamine naturelle est vérifiée sur la croissance de bactéries lactiques (11) puis confirmée chez l'animal (12).

Parallèlement, le facteur préventif de la pellagre humaine est identifié en 1937 par Elvehjem, Madden, Strong et Wooley à l'acide nicotinique et à son amide, dont la synthèse chimique avait été réalisée dès 1871 par Dewar.

2° - La vitamine B6 et la vitamine PP sont toutes deux dérivées de la pyridine, mais les études ultérieures confirmèrent, à la suite de T. W. Birch et coll. (6), que si le Rat est sensible à la carence en pyridoxine, il est par contre insensible à celle en vitamine PP dont on retrouve les signes chez le Chien et chez l'Homme ; c'est ce qui explique l'étude particulièrement délicate de ces deux facteurs, dont la parenté des caractéristiques ajoute à la confusion des premières recherches.

L'importance biologique de la pyridoxine est alors établie de 1942 à 1946, entre autres par E. E. Snell et ses collaborateurs (13-19), S. A. Harris et coll. (20-20 bis) qui démontrent l'existence et l'activité vitaminique de trois formes voisines : pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine aussi bien chez l'animal que parmi les microorganismes, leur faisant conclure à la pluralité des vitamines B6.

De leur côté, I. C. Gunsalus, W. D. Bellamy, W. W. Umbreit et coll. apportent la preuve de l'importance métabolique de la phosphorylation du pyridoxal (21) et mettent en évidence l'interconvertibilité in vivo de ces trois membres du complexe B6 (22). Leur étude enzymologique (23-24) se complète des observations contemporaines de E. F. Gale et H. M. R. Epps (25) et des conclusions ultérieures de F. Schlenk et A. Fisher (26).

3° - Les recherches chez l'Homme, jusque là empiriques (27), allaient prendre un essor particulier à la suite de deux découvertes qui apportèrent en 1949 les bases scientifiques nécessaires à des investigations plus précises et plus étendues :

- l'existence d'une puissante antivitamine B6, la désoxypyridoxine, connue depuis 1939 (11, 28), synthétisée en 1941 (29), mais dont l'activité n'a été parfaitement établie qu'à partir de 1946 (30-34) et le mode d'action finalement élucidé par W. W. Umbreit et J. G. Waddell (35) ;
- l'utilisation, comme test biologique de carence B6, de la recherche de l'acide xanthurénique dans les urines après administration de tryptophane, grâce aux observations de S. Lepkovsky et coll. (36-38) confirmées par E. C. Miller et C. A. Baumann (39) qui en établissent le mode opératoire. Ce test est appliqué avec succès pour la première fois chez l'Homme en 1949 (40).

On assiste alors aux travaux de R. W. Vilter et ses collaborateurs (41-44) sur l'avitaminose expérimentale humaine tandis que de nombreux autres auteurs s'appliquent à rechercher les carences pyridoxiniques chez des malades atteints de diverses affections nerveuses (45), au cours de la grossesse et surtout de certains de ses accidents (46-48), lors des traitements par l'isoniazide depuis l'introduction de cette thérapeutique dans les affections tuberculeuses (49), etc.

C'est à l'occasion de ces vérifications qu'après Muziarelli et Piccioni, M. Wachstein et A. Gudaitis (50) puis J. P. Biehl et R. W. Vilter (49) mettent en lumière l'intérêt d'une autre méthode de dépistage de carence B6 : la recherche de la pyridoxinurie après surcharge vitaminique. Cette épreuve, pratiquée dès 1940 chez l'animal (51) et chez l'Homme (52), est venue compléter utilement le test de surcharge en tryptophane après les conclusions de E. Benhamou (53).

Ainsi ce n'est que depuis une dizaine d'années environ que la pyridoxine se trouve confirmée dans son activité vitaminique et se voit attribuer, suivant en cela l'évolution commune à toutes les vitamines, une action pharmacodynamique à des doses très supérieures à celles utilisées pour prévenir ou guérir les syndromes carentiels.

Si on a tout d'abord voulu s'inspirer des symptômes de sa carence chez l'animal pour établir les indications thérapeutiques, chez l'Homme, de la pyridoxine, les applications mises en évidence ces dernières années relèvent davantage de son action pharmacodynamique, dont G. Duchesnay (54) fait très justement remarquer "qu'il ne faut quand même pas (la) dissocier rigoureusement de l'action anticarentielle, car on sait qu'il existe des carences dysmétaboliques, des carences d'organe, et enfin des états de souffrance biochimique qui réagissent plus franchement à un gros excédent d'apport vitaminique. "

PREMIERE PARTIE :

NOS CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA PYRIDOXINE

- Caractéristiques
- Métabolisme
- Avitaminose

CARACTERISTIQUES

Définition. -

D'après la Commission de Nomenclature de Chimie Organique, le terme de pyridoxine désigne le groupe des dérivés pyridiniques naturels doués d'une activité vitaminique B6.

Trois corps chimiques très voisins possèdent cette même activité : pyridoxol, pyridoxal, pyridoxamine.

On utilise en thérapeutique le pyridoxol sous sa forme chlorhydrate : chlorhydrate de méthyl. 2-hydroxy. 3-di(hydroxyméthyl). 4,5-pyridine, qui est ainsi, dans la pratique courante, synonyme de pyridoxine (Tableau I).

Signalons que les auteurs étrangers, nord-américains en particulier, utilisent habituellement le terme de pyridoxine pour désigner spécifiquement le pyridoxol, réservant au nom de groupe son synonyme vitamine B6. Nous verrons par la suite qu'il y a lieu d'éviter toute confusion en examinant certains chapitres.

Préparation. -

1° - L'extraction peut être effectuée à partir de son de Riz, en utilisant l'élution par la baryte de l'extrait éthéré acide initialement réalisé. C'est l' "eluante factor" obtenu de la levure par György.

Une préparation plus active peut être réalisée à partir d'autolysat de germe de Blé (55) ; l'éluat, traité par l'acétone et l'alcool, fournit la pyridoxine cristallisée.

2° - Synthèse : sans entrer dans ses détails, précisons simplement que la méthode initiale de Harris et Folkers fait intervenir une condensation de l'éthoxyacétylacétone et de la cyanacétamide en présence de pipéridine ; la pyridone obtenue subit ensuite une série de transformations aboutissant au chlorhydrate de pyridoxol, identique au produit naturel dont il possède rigoureusement les mêmes propriétés biologiques.

D'autres modes opératoires ont été proposés (56) parmi lesquels il est intéressant de noter l'obtention de la pyridoxine à partir de l'alanine (Cohen, 1946).

Caractères physiques. -

La pyridoxine est une substance cristallisée, incolore, inodore, à saveur salée, dont la base est soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone ; le chlorhydrate par contre est beaucoup moins soluble dans les solvants organiques.

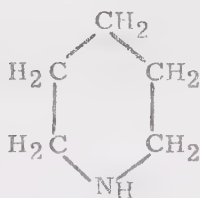
Ce chlorhydrate en solution aqueuse possède une réaction acide et présente une stabilité à la lumière qui diminue avec l'élévation du pH.

Anhydre, il est stable vis-à-vis des acides et bases forts, mais son activité diminue à l'air libre sous l'action de la lumière et des radiations ultraviolettes ; il se décompose à la température de son point de fusion (206-208°C), et sa destruction intervient à la température ordinaire en présence d'oxydants (permanganate de potassium, eau oxygénée).

Son spectre d'absorption est maximum dans l'ultraviolet et varie en fonction du pH de la solution aqueuse, limite supérieure : 3275 Å à pH 4,5.

Constitution chimique. -

Dans le groupe des vitamines B, la vitamine B6 et la vitamine PP occupent une place remarquable par leur étroite parenté chimique (7, 57) ; toutes deux rentrent en effet dans la constitution des coenzymes pyridiniques, dérivés de la pipéridine :

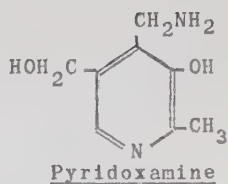
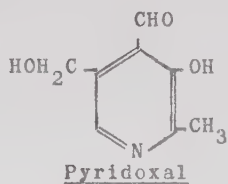
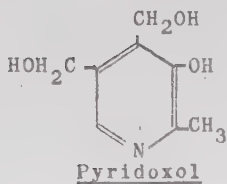


noyau saturé hétérogène à 5 atomes de carbone et 1 atome d'azote, de formule globale $C_5H_{11}N$

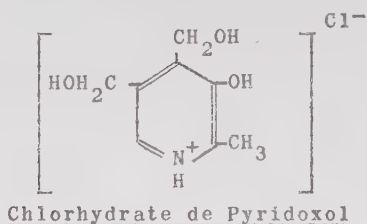
Tableau I

Formes de la Vitamine B₆

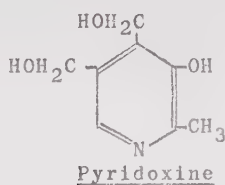
Formes simples



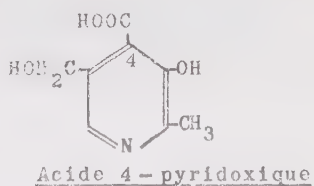
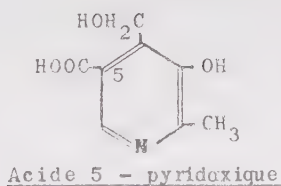
Forme thérapeutique usuelle



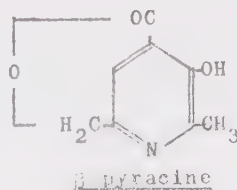
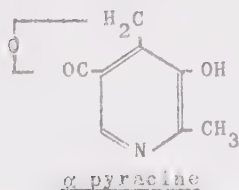
Formes d'élimination urinaire



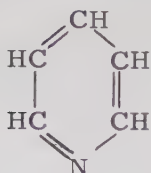
en 5 isomères en 4



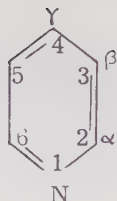
Formes dérivées



dont la déshydrogénation donne un noyau non saturé à 3 doubles liaisons et de formule globale C_5H_5N , la pyridine :



noyau de base des vitamines PP et B6, stable comme l'est celui du benzène et offrant la particularité d'être azoté en 1, les 5 atomes de carbone occupant respectivement les positions 2 ou α , 3 ou β , 4 ou γ , 5 et 6.



Ce noyau pyridinique que nous allons constamment retrouver dans les dérivés de la vitamine B6, et dans certains corps entrant en compétition chimique avec elle et jouant ainsi le rôle d'antivitamines B6, donne lieu à deux séries divergentes (Tableau II).

1° - La série de la vitamine PP, sur laquelle nous ne nous étendrons pas, comporte une substitution par une fonction carboxyl :

- soit en 3 - acide pyridine-3-carboxylique ou acide nicotinique, dont l'amide est l'amide nicotinique, vitamine PP naturelle, et le dérivé méthylé, β picoline, possède une activité semblable chez le Chien mais pas chez l'Homme.
- soit en 4 - acide pyridine-4-carboxylique ou acide isonicotinique, dont l'hydrazide n'est autre que l'isoniazide à propriétés antivitaminiques B6.

2° - La série de la vitamine B6 comporte 4 substitutions, un seul atome de carbone en 6 n'étant pas substitué :

- en 2, une fonction méthyl
- en 3, une fonction phénol
- en 4 et en 5, une fonction hydroxyméthyl ou alcool primaire.

Telle est la pyridoxine au sens restreint, précisé au début, de la seule forme pyridoxol, de formule globale $C_8H_{11}O_3N$ et de poids moléculaire 169,165.

Le pyridoxal s'obtient par oxydation en aldéhyde de la fonction alcool primaire en 4,

la pyridoxamine par amination de cette fonction aldéhyde, réaction réversible d'abord réalisée in vitro avec l'acide glutamique à chaud.

Si ces deux corps possèdent la même activité que le pyridoxol, leurs isomères respectifs en 5 sont pratiquement inactifs : 5. formyl-pyridoxal et 5. aminoéthyl-pyridoxamine.

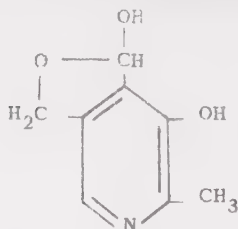
Ainsi, alors que la vitamine PP correspond à une 3. carboxypyridine, la vitamine B6 peut être considérée comme une 3. hydroxypyridine, dont elle donne la coloration rouge avec le perchlorure de fer, mais avec la particularité d'être méthylée en 2 et de compter deux fonctions alcool primaire en 4 et 5.

Structure. -

Dans une étude récente, E. E. Snell (58) fait une mise au point des premiers résultats obtenus avec la collaboration de Metzler et apporte des détails structuraux sur le comportement de la vitamine B6 dans son activité catalytique.

1° - Formes de la vitamine B6 : c'est ainsi qu'il souligne d'abord l'existence de formes neutres et de formes ioniques dans les solutions aqueuses, dont l'équilibre varie en fonction du pH, de la température, ... La pyridoxine (pyridoxol) se comporte comme un cation dans les solutions acides, comme un anion dans les solutions alcalines, et devient neutre à pH 7,0 ; la pyridoxamine fait de même, mais le pyridoxal présente des formes supplémentaires :

par formation hémiacétique



par hydratation

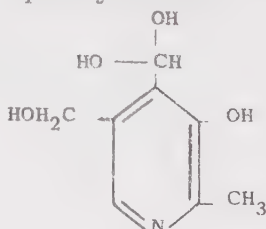
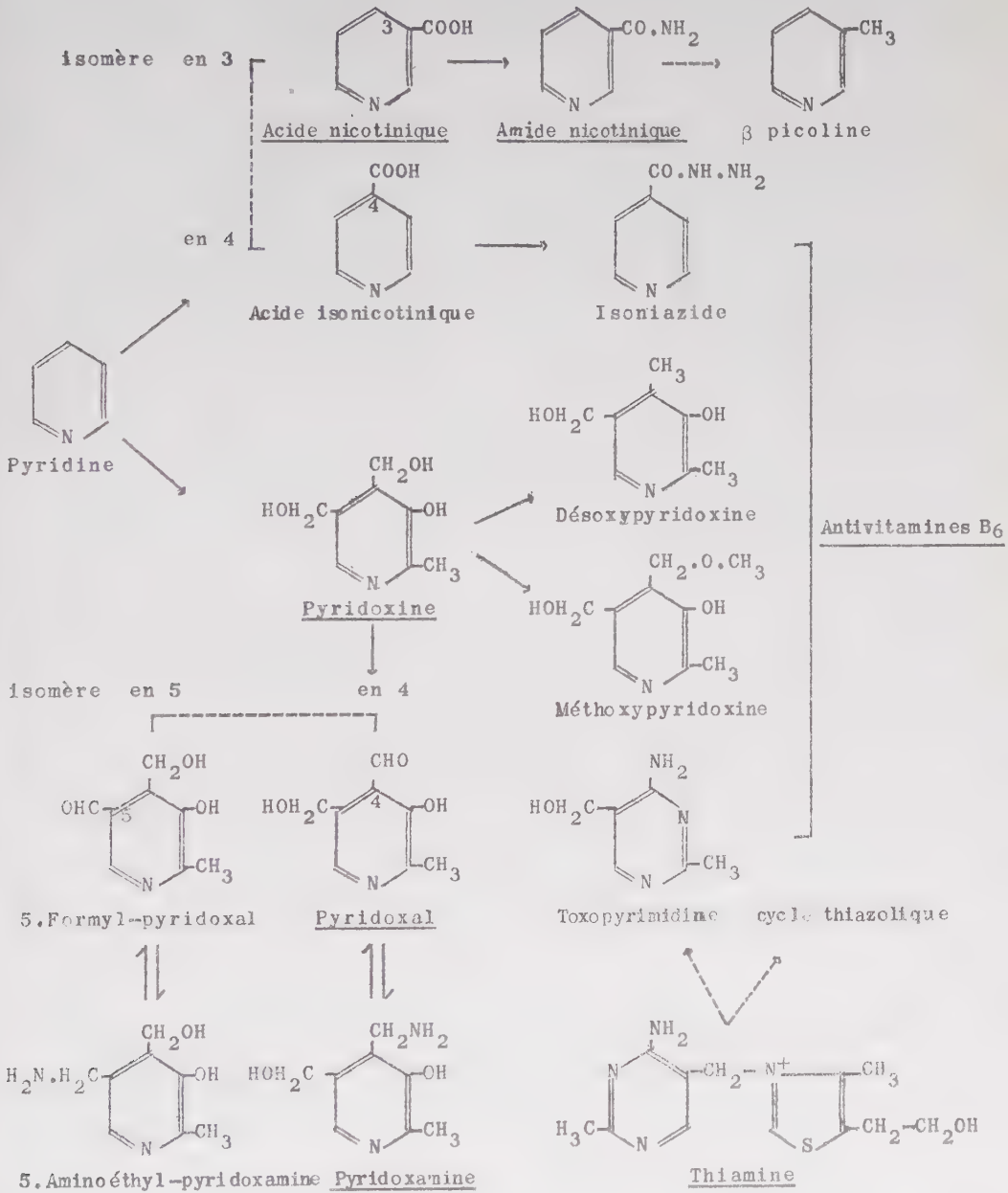


Tableau II

Portrait de famille de la Vitamine B₆



qui coexistent avec la forme normale, aldéhyde libre, se trouvant alors en très faible quantité aux pH physiologiques (1 forme libre pour 80 formes hémiacétiques à pH 7,0). Or ce sont précisément les formes libres qui interviennent dans les catalyses métaboliques, et Snell y trouve la raison chimique de la phosphorylation du pyridoxal, le phosphate de pyridoxal possédant en effet, aux mêmes pH, beaucoup plus de formes libres.

2° - Détails structuraux : l'azote hétérocyclique du noyau pyridinique constitue un groupe électronégatif énergique, dont la présence engendrerait le déplacement d'électrons depuis l' α carbone de l'acide-amino sur le carbone formyl du pyridoxal, au cours de la formation d'imines ou "bases de Schiff" dans le mécanisme de la transamination (Tableau III). Toutes les réactions catalysées par le pyridoxal le sont par l'intermédiaire de l'azote terminal de l'acide-amino ou de la fonction équivalente des peptides.

Snell distingue ensuite les détails structuraux indispensables à l'activité vitaminique B6 de ceux que requiert plus spécialement la transamination. Outre la présence et la configuration essentielles du cycle pyridinique hétérocyclique que nous venons de voir, l'activité catalytique dans la transamination exige :

- le groupe formyl en 4, permettant seul la conversion en aminométhyl de la pyridoxamine
- le groupe phénol en 3, qui doit être non substitué

Par contre ne sont pas essentiels :

- le groupe méthyl en 2, mais la réaction s'en trouve facilitée
- le groupe hydroxyméthyl en 5, que l'activité enzymatique réclame car il assure la phosphorylation du pyridoxal, nécessaire à la combinaison coenzyme-apoenzyme et à l'activité de l'holoenzyme ainsi formé.

Toutes ces données expliquent le rôle primordial, pour le métabolisme, du pyridoxal et de son phosphate, relativement aux deux autres formes de la vitamine B6, quand on aura ajouté que la fonction aldéhyde en assure l'affinité maximum pour l'apoenzyme considéré.

3° - Analogues structuraux : On comprend désormais facilement que la substitution de ces divers groupes supprime ipso facto, plus ou moins complètement, la fonction de transamination et le rôle enzymatique de la vitamine B6. C'est pourquoi de nombreux auteurs, depuis E. F. Möller et coll. (11), se sont attachés à l'étude des analogues structuraux de la pyridoxine.

Nous avons déjà relevé l'intérêt de la découverte de la désoxypyridoxine (30-35), antivitamine B6 puissante dont l'action a été mise à profit par R. W. Vilter et ses collaborateurs dans leurs expériences d'avitaminose humaine (41-44). Ce corps présente une substitution en 4 par un groupe méthyl, expliquant du même coup sa capacité conservée de combinaison avec le même apoenzyme que le pyridoxal, qu'il déplace sans être lui-même utilisable métaboliquement. 2 molécules de désoxypyridoxine inhibent de cette façon 1 molécule de pyridoxine.

La méthoxypyridoxine répond à une substitution similaire ; c'est une antivitamine B6 moins puissante que la précédente.

Une trentaine d'analogues structuraux ont été inventoriés et distingués selon leur comportement en plusieurs groupes. Dès 1953, J. C. Rabinowitz et E. E. Snell notent d'une part la variabilité de l'inhibition de la vitamine B6 par la 4-désoxypyridoxine suivant les possibilités de synthèse de divers microorganismes (59), et d'autre part observent une différence dans le mode d'action des inhibiteurs substitués en 4 et ceux substitués en 5 (60).

Passant cette question en revue, E. E. Snell (58) admet pour un même antagoniste plusieurs modes d'action possibles, variables selon les espèces testées, et distingue 2 classes de composés : les premiers peuvent être phosphorylés exactement comme le pyridoxol, le pyridoxal ou la pyridoxamine, dont ils deviennent compétitifs à l'égard de l'apoenzyme correspondant ; les seconds ne sont pas phosphorylés et agissent à un autre niveau.

Précisant ces données en les rapportant à la disposition structurale des substitutions selon 3 groupes, T. Sakuragi et coll. (61-62) arrivent à caractériser les corps étudiés par leur indice d'inhibition vis-à-vis des 3 formes simples de la vitamine B6. Il ressort de leurs résultats que si certains analogues, à des concentrations subinhibitrices, favorisent la croissance de la levure (ainsi : les dérivés substitués en 2, en accord avec ce que nous venons de noter pour la valeur de la fonction fixée dans cette position), à l'opposé l'isoniazide possède le plus fort indice d'inhibition.

Cet antagoniste, de la série nicotinique, n'entre d'ailleurs pas en compétition avec le pyridoxal de la même façon que les corps précédents, comme on l'avait cru d'abord (53) ; il se produit entre eux une réaction chimique dont le résultat est l'inactivation du pyridoxal et son élimination sous forme d'isonicotinylhydrazone (64). Nous verrons plus loin l'évolution des idées sur cette question.

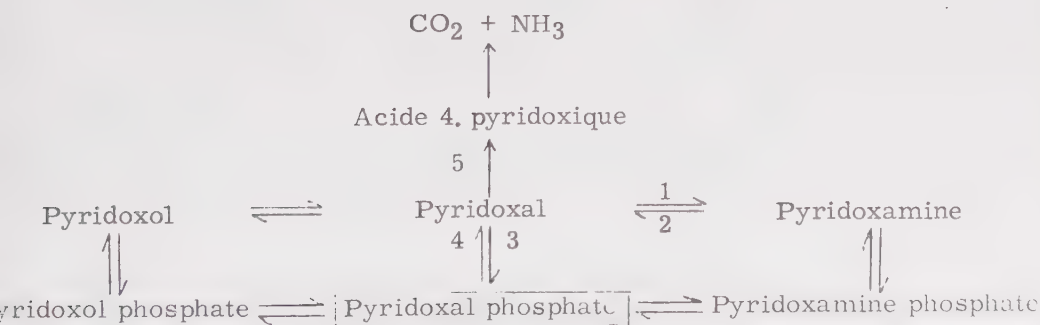
Une place à part doit être réservée à la toxopyrimidine, analogue structural de la pyridoxine et antivitamine B6, dont l'étude avait été initialement abordée par Abderhalden en raison de la filiation de ce corps avec la vitamine B1. Baptisée par K. Makino et coll. (65-67) en raison des signes nerveux observés chez le Rat et la Souris, officialisée sous le sigle OMP et reprise sous le nom de pyramine, la toxopyrimidine n'est autre que la fraction pyrimidine de la thiamine dont elle dérive par oxydation.

Son activité a été confirmée aussi bien chez les microorganismes (68-70, 61) que sur l'animal, tant du point de vue clinique, biologique qu'anatomo-pathologique ; elle répondrait d'ailleurs à une action toxique propre venant ici doubler l'action antivitaminique (71).

Le Tableau II résume cette filiation des vitamines B6, PP et B1.

Evolution biochimique. -

Le schéma de E. E. Snell (58), récemment repris par D. B. Coursin (72), rend compte des transformations que la vitamine B6 subit lors de son introduction dans le métabolisme général :



Ce schéma, dans lequel nous limitons à son sens exact et restreint de pyridoxol le terme "pyridoxine" utilisé par l'auteur, a l'avantage de montrer d'une part l'interconvertibilité des 3 formes simples de la vitamine B6, d'autre part le rôle essentiel tenu par le pyridoxal et sa forme phosphate, que nous avons déjà relevé en examinant leurs caractéristiques structurales ; enfin l'irréversibilité des réactions de dégradation conduisant à la production terminale de gaz carbonique et ammoniacque.

Quatre points méritent une attention particulière.

1° - Interconvertibilité : Confirmant les données précédemment acquises, J. C. Rabinowitz et E. E. Snell observent que si le pyridoxol semble être la forme de réserve dans les graines de céréales (73), plus de 80 % de la vitamine B6 des tissus frais d'animaux est composé de pyridoxal et pyridoxamine ; de plus, l'ingestion de pyridoxol augmente le taux d'excrétion de ces deux dernières formes (74).

La réversibilité pyridoxal-pyridoxamine a été plus largement étudiée en raison de son intérêt pour le mécanisme général de transamination, évoqué très tôt (16, 23, 24). La conversion 1 du schéma se fait par transamination, la réaction inverse 2 peut être également le fait d'une désamination oxydative sous l'influence d'une amine oxydase. Le même mécanisme existe entre les phosphates correspondants.

2° - La phosphorylation métabolique, en présence d'adénosine triphosphate, aboutit aux formes actives de la vitamine B6 :

- le pyridoxal phosphate, qui constitue le groupement prosthétique d'enzymes régissant de nombreuses réactions comme nous le verrons,
- le pyridoxamine phosphate, dont le rôle coenzymatique se limiterait aux transaminases, au même titre que le précédent, mais qui pourrait se comporter en inhibiteur s'il n'est pas converti en pyridoxal phosphate.

Ces deux phosphates se rencontrent avec prédominance, le premier dans les viscères animaux, le second dans le foie et la levure où il constitue quantitativement la forme la plus importante de vitamine B6.

La phosphorylation serait très rapide chez l'animal normal, environ 2 heures selon Bain cité par D. B. Coursin (72) ; elle requiert deux conditions : d'abord la possibilité structurale de phosphorylation en position 5, puis la présence d'une pyridoxal kinase (réaction 3 du schéma).

3° - Dégradation : Une phosphatase libère de son phosphate (réaction 4) le pyridoxal qui peut soit rentrer de nouveau dans le cycle, directement ou après transamination, soit subir une dégradation irréversible sous l'action d'une aldéhyde oxydase (réaction 5) pour donner l'acide 4. pyridoxique, principale forme d'élimination urinaire de la vitamine B6.

Son isomère, l'acide 5. pyridoxique, apparaîtrait dans la dégradation de l'isopyridoxal, voie d'oxydation particulière à certains Pseudomonades qui utilisent le pyridoxol comme seule source de carbone et d'azote (58) ; et signalons avec J.-R. Boissier (75) que si le Rat métabolise la vitamine B6 de la même façon que l'Homme, le Chien par contre n'éliminerait pas d'acide 4. pyridoxique.

Ces formes d'élimination sont inactives mais leurs lactones dérivées, ou pyracines (Tableau I), semblent posséder au moins partiellement une activité vitaminique B6. Goldberg, cité par H. Thiers (7), nous apprend que la larve du moustique *Aedes aegypti* exige, pour sa nymphose, soit l'acide folique soit la β pyracine.

4° - Interactions biochimiques : C'est au cours des processus auxquels participent des acides aminés qu'on attribue au pyridoxal, et au pyridoxal phosphate, la formation de composés du type base de Schiff ou imines, propres aux réactions entre amines et aldéhydes : les acides pyridoxaminés (Tableau III).

Cette réaction, possible in vitro et paraissant confirmée in vivo par divers auteurs, exigerait la présence d'un ion métallique chélateur, bi ou trivalent, tel Cu^{++} , Ni^{++} , Mg^{++} , Fe^{++} , Fe^{+++} , Al^{+++} , ... Cette hypothèse expliquerait pour Snell l'un des mécanismes de transamination en accordant à l'ion métal un triple rôle :

- faciliter l'interaction de l'enzyme et son substrat
- stabiliser la configuration transitoire du composé ainsi formé jusqu'à obtention d'une concentration suffisante pour réagir
- fournir un groupe polarisant supplémentaire à celui de l'enzyme dont il active ainsi l'action catalytique.

P. Fasella et coll. (76) ont même avancé une représentation graphique séduisante que nous reproduisons en partie dans le Tableau III.

Dans le cadre de ces données, une importante remarque doit retenir notre attention : la présence, en quantités anormalement élevées dans l'organisme, d'autres métaux "parasites" tels le plomb, le cadmium, ... est susceptible de provoquer un blocage compétitif de la chélation par déplacement du métal indispensable et, par voie de conséquence, jouer le rôle d'antivitamine B6 au niveau des réactions enzymatiques impliquées.

C'est à H. A. Schroeder (77) que l'on doit d'avoir introduit cette notion dans la conception étiopathogénique de l'avitaminose B6 humaine et plus particulièrement de ses répercussions en pathologie cardiovasculaire.

L'existence de nombreux enzymes renfermant un métal indispensable à leur activation constitue un argument en faveur d'une telle hypothèse. Ainsi :

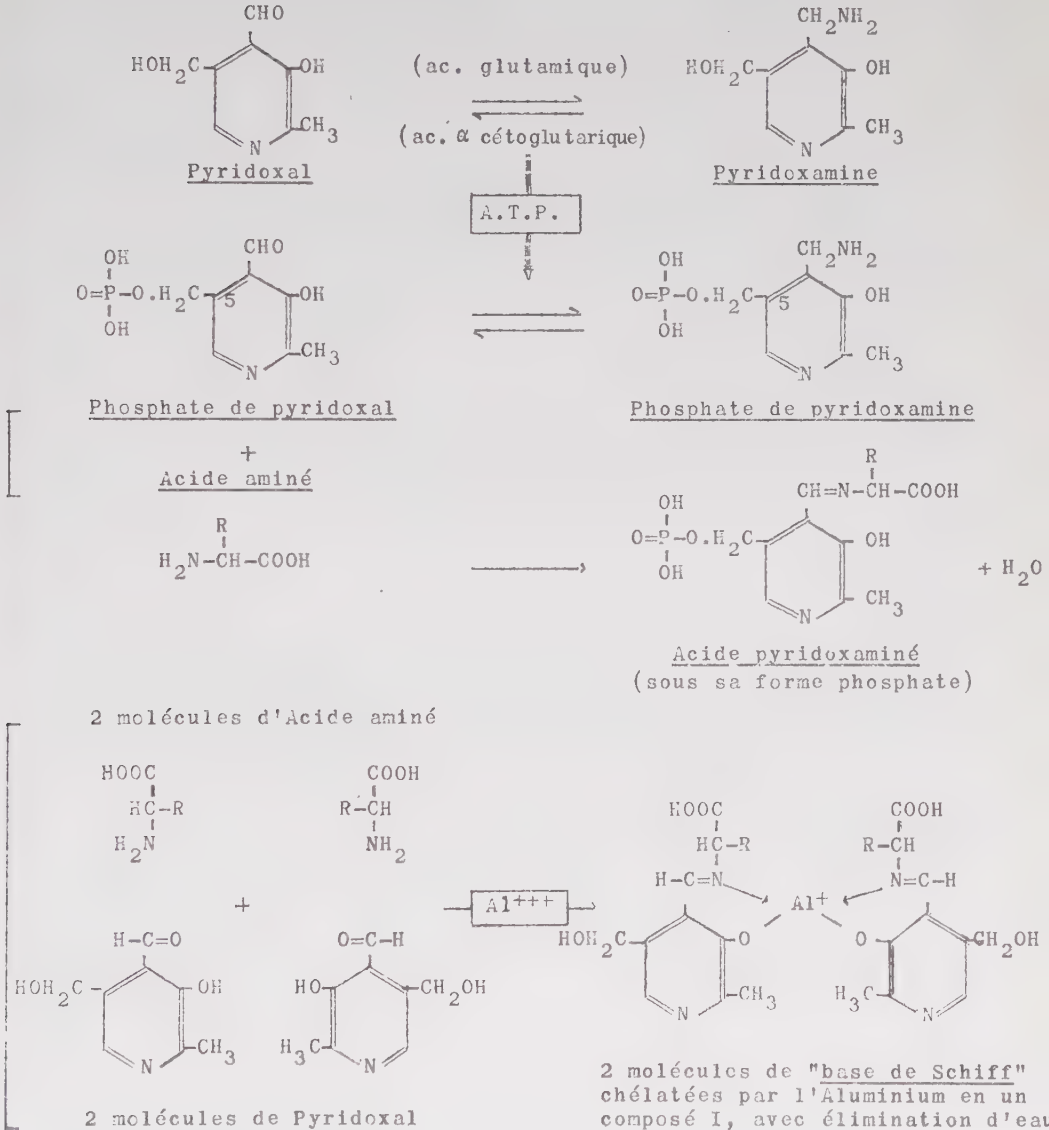
- Mg^{++} active le pyrophosphate de thiamine (cocarboxylase) alors que Ca^{++} l'inhibe
- la tyrosinase, qui demande le cuivre, est inactivée par l'or, l'argent et le mercure.

Toutefois, sans pour cela nier l'intérêt ni la vraisemblance de l'hypothèse de Schroeder, nous en limiterons la portée à deux remarques :

a) il ne semble pas encore actuellement exister d'observations comparables aux exemples précédents et concernant des enzymes pyridoxiniques ; l'interprétation que cet auteur donne des résultats obtenus par H. M. Perry et coll. (78) est erronée. En effet, leurs travaux démontrent successivement l'action de diverses hydrazines sur la DOPA décarboxylase (le seul ion métallique essayé, Co^{++} , s'est révélé inactif) puis sur la tryptamine oxydase (non pyridoxinique), dont l'activité se trouve favorisée par un certain nombre de métaux sur les 9 testés, le vanadium en premier lieu ; le cadmium ne figure d'ailleurs pas parmi ceux-ci.

Tableau III

Corrélations biochimiques de la Vitamine B₆



(Schéma d'après Fasella et coll.)

b) du tableau d'analyse spectrographique emprunté à Tipton et ses collaborateurs, Schroeder lui-même se demande si certains métaux "anormaux" ne doivent pas être considérés comme "essentiels" à la lumière des dernières recherches dans ce domaine ? Nickel et plus encore Aluminium sont dans ce cas, comme le confirment les publications de Fasella et Snell précitées.

Caractérisation - Dosage. -

Trois ordres de méthodes sont utilisables, auxquelles N. Siliprandi et ses collaborateurs (79) accordent un intérêt différent suivant qu'elles permettent ou non la détermination des diverses formes de la vitamine B6.

1° - méthodes expérimentales : test curatif de l'acrodynie du Rat, ou test de croissance de cet animal carencé en vitamine B6, auxquels s'attache le nom de György. Ces tests utilisent l'efficacité biologique globale de la pyridoxine.

2° - méthodes microbiologiques : mesure de la croissance de la levure *Saccharomyces carlsbergensis*, d'un mutant de *Neurospora sitophila*, de certains *Lactobacillus*, ... pour lesquels Snell a montré l'inégalité des réponses selon les 3 formes simples de la vitamine B6 (pyridoxol, pyridoxal, pyridoxamine).

L'une des plus importantes études sur la teneur des tissus en vitamine B6 (73) a été conduite en utilisant *Lactobacillus casei* pour le dosage du seul pyridoxal, *Streptococcus faecalis* pour celui du pyridoxal et de la pyridoxamine associés, *Saccharomyces carlsbergensis* répondant également au pyridoxol et dosant la vitamine B6 dans son ensemble.

3° - méthodes physico-chimiques : nous retiendrons les 3 techniques principales qui se partagent la faveur des divers auteurs.

a) mise en évidence du spectre d'absorption spécifique de la pyridoxine en solution aqueuse, dans l'ultra-violet : maximum à 325 m μ en particulier, les 3 formes simples ayant des spectres pratiquement superposables ;

et plus récemment du spectre d'émission de fluorescence dans le visible (385 et 400 m μ) selon la méthode spectrophotofluorométrique utilisée par D. B. Coursin et V. C. Brown dans leur étude du taux sanguin de la vitamine B6 (80,81).

b) le dosage chimique par colorimétrie comporte, outre la coloration bleue avec le réactif phosphotungstique de Folin et celle, jaune-brun, que donne le chlorure de diazonium de l'acide sulfanilique, la réaction qui consiste à copuler la vitamine B6 avec la 2,6. dichloroquinone chlorimide en milieu alcalin.

Cette réaction, la plus employée, adaptée de Gibbs par J. V. Scudi et coll. (51), successivement mise au point par divers auteurs étrangers et reprise par M. Scemama depuis 1956 en France (82), donne une coloration bleue caractéristique qui a permis l'essor donné par E. Benhamou et R. Lacroix à la recherche de la pyridoxinurie spontanée et provoquée chez le sujet normal et pathologique (83).

c) Plus récemment, E. Benhamou et P. Amouch (84-85) ont appliqué à la recherche dans les urines la technique de N. Siliprandi et coll. (79) qui utilisent la méthode électrophorétique pour séparer, et doser, non seulement les 3 formes de la vitamine B6 mais également ses dérivés phosphorylés dont l'expérience a montré qu'ils étaient les premiers éliminés, décelant ainsi une fuite urinaire alors que la recherche par la méthode chimique peut être négative.

Devant l'intérêt suscité par l'électrophorèse sur papier dans la recherche de la pyridoxinurie spontanée ou provoquée, il n'est pas inutile d'en rappeler la technique et les résultats :

- on dépose les gouttes d'urine à analyser, fraîchement recueillie, sur un papier approprié, préalablement trempé dans une solution tampon acétique à pH 5,1 et convenablement essoré ;

on fait passer dans l'appareil d'électrophorèse un courant de 0,15 mA pendant 7 heures ; le papier est ensuite retiré et séché à la température du laboratoire, puis révélé en vaporisant une solution extemporanée de para-amino-acétophénone dans du nitrite-acétate de sodium ;

Caractérisation de la vitamine B₆ dans les urines par

l'électrophorèse sur papier

1° Urine normale après addition des 5 formes vitaminiques B₆ :

- 1 pyridoxamine } = rouge orangé
et 4, phosphate
 - 2 pyridoxol = rouge
 - 3 pyridoxal } = jaune orangé
et 5, phosphate
- (d'après Benhamou et Amouch)

2° Pyridoxinurie spontanée chez divers malades :

Ligne de départ
↓

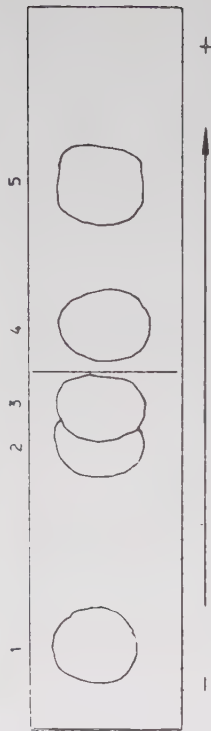


Fig. 2. - Migration électrophorétique des cinq composants de la vitamine B₆ en solution dans une urine normale.

Phosphate
de pyridoxamine

Phosphate
de pyridoxal

3° Epreuve de pyridoxinurie provoquée :

après séchage 10 minutes entre 50 et 60° C, apparaissent avec des couleurs différentes variant du jaune au rouge les spots caractéristiques de chacun des 5 constituants recherchés (Planche I).

- les phosphates de pyridoxal et de pyridoxamine migrent vers l'anode, le premier étant le plus mobile ; les 3 formes non phosphorylées migrent vers la cathode, et par ordre décroissant de mobilité : pyridoxamine, pyridoxol, pyridoxal. Siliprandi obtient la même migration exclusive des formes phosphorylées vers l'anode avec les vitamines B2 et PP.

Bien que cet auteur envisage un dosage quantitatif par élution de chaque spot par la solution tampon acétique puis lecture au spectrophotomètre à 325 m μ , Benhamou limite la valeur de cette méthode à celle d'un test d'orientation au cours des épreuves de dépistage d'une carence en vitamine B6.

Ce chapitre ne serait pas complet sans mentionner :

4° - les méthodes biochimiques inspirées de l'activité de divers enzymes dont le pyridoxal phosphate constitue le groupe-ment prosthétique : tyrosine décarboxylase, transaminases, . . . , activité reflétant la concentration en vitamine B6 recherchée. Citons par exemple :

a) la mesure manométrique du taux de CO₂ produit par la décarboxylation de la tyrosine sous l'effet d'un apoenzyme séparément inerte, et activé proportionnellement à la quantité de pyridoxal phosphate dosé.

Ainsi G. E. Boxer et coll. (86) déduisent-ils le taux de pyridoxine dans le sang et dans les leucocytes préalablement isolés de l'Homme et de plusieurs espèces animales. Des auteurs contemporains étudient de même le passage de la pyridoxine à travers la barrière placentaire (87).

b) les méthodes d'étude de la vitamine B6 à l'aide de transaminases comportent des procédés variables selon les auteurs :

- dosage chimique du taux de NH_3 formé et de la quantité de chacun des constituants apparue ou disparue dans des conditions expérimentales données, utilisé par A. Meister et coll. au cours de leurs importants travaux enzymologiques (88-90) ;

- chromatographie sur papier du taux de glutamate produit par les transaminases sériques, SGOT et SGPT ;

- lecture au spectrophotomètre à 340 m μ selon la technique qu'emploie A. B. Eisenstein dans son évaluation de l'influence de la pyridoxine sur la fonction surrénalienne (91-92).

Toutes ces méthodes biochimiques ne sont toutefois pas entrées dans la pratique courante actuelle du dosage de la vitamine B6.

METABOLISME

sources. -

1° - L'alimentation constitue la source principale, sinon unique, de vitamine B6 pour l'Homme ; elle s'y trouverait liée notamment aux protides sous la forme de coenzymes, et sa distribution dans les produits d'origine animale ou végétale est liée, nous l'avons vu (73), à son existence sous l'une des trois formes simples : pyridoxol, pyridoxal, et pyridoxamine.

La compilation d'un certain nombre de publications sur la teneur des aliments en pyridoxine (7, 57, 72, 77, 93-114) n'a d'intérêt que pour faire apparaître d'importantes divergences, suivant :

a) la méthode de dosage employée par les divers investigateurs.

On retrouve les 3 principales méthodes, biologique (Rat), physico-chimique (fluorométrie, colorimétrie) et surtout microbiologique (*Saccharomyces carlsbergensis*, *Neurospora sitophila*) dont on peut reconnaître que leurs résultats s'intègrent dans l'ensemble à une valeur moyenne, à l'exception cependant des chiffres obtenus par Williams et ses collaborateurs de l'Université du Texas, auxquels s'est référé H. A. Schroeder (77).

Ceux-ci sont en général nettement plus faibles que les valeurs des autres dosages, ou n'en atteignent que leur limite inférieure. Cet écart serait dû, pour L. Atkin et coll.(94), au mode particulier d'extraction de la pyridoxine par digestion enzymatique, moins complète que par l'hydrolyse acide qu'ils préconisent.

Par ailleurs, les objections formulées à l'encontre du dosage biologique (96, 97) ne semblent pas devoir être retenues avec autant de rigueur, les écarts en moins n'étant pas retrouvés chez tous les utilisateurs de cette méthode, et de plus ne portant pas nécessairement sur les aliments où il serait le plus logique de les observer. Retenons toutefois l'influence éventuelle du régime imposé aux animaux tests.

A l'opposé, H. Thiers (7), Mme L. Randoin et ses collaborateurs (99) reproduisent des teneurs parfois nettement plus fortes que la moyenne des résultats, et nous amènent à considérer successivement

b) le choix des aliments, dont l'importance est aussi grande.

Si la provenance géographique semble constituer un facteur très minime, il n'en est pas de même des variations individuelles notées pour le même produit et consignées sous la forme d'une marge de valeurs parfois considérable, du simple au double, au quintuple, au décuple.

Le moment de la récolte d'un échantillon donné vient majorer ces écarts individuels. Nous n'en voulons pour exemple que la variation de la teneur en pyridoxine du lait de Vache en fonction du stade de lactation, étudiée avec précision par Mme R. Karlin et D. Portafaix (108) ; pour une teneur moyenne globale de 416 γ par litre du 15^{ème} jour au 12^{ème} mois de lactation, on note une diminution sensible et continue du début de cette période jusqu'à la fin, d'abord rapide puis plus lente avec un palier dès le 5^{ème} mois :

- palier initial d'environ 950 γ par litre, jusqu'au 15^{ème} jour
- le 30^{ème} jour, 745 γ ; la diminution se poursuit
- du 5^{ème} au 11^{ème} mois, palier d'environ 350 γ
- le dernier mois, chute vers 220 γ par litre.

Mme R. Karlin fait des observations aussi intéressantes sur le lait de Femme (107) et relève des variations d'amplitude similaire au cours de la maturation des fromages (114).

c) le mode d'expression des résultats.

Ne pouvant en toute objectivité comparer que des mesures comparables, nous avons eu notre attention attirée par des difficultés d'ordre croissant.

En premier lieu, les teneurs sont exprimées en terme de Vitamine B6 sans que les auteurs prennent toujours le soin de spécifier "pyridoxine base" ou "pyridoxine chlorhydrate", le coefficient de correction étant $\times 1,21$ dans un sens et $\times 0,82$ dans l'autre (106, 104).

Quelles que soient les unités employées, la quantité de référence des produits est entachée d'une imprécision qualitative déconcertante : si Mme L. Randoin produit dans ses Tables des valeurs pour 100 g de partie comestible de l'aliment cru et frais avec la proportion de celle-ci dans l'aliment brut correspondant, d'autres investigateurs rapportent leurs dosages de pyridoxine à l'aliment frais calculé ou non sur son poids sec, ou enfin au produit sec directement testé. C'est ainsi que H. Thiers aboutit à des résultats très supérieurs dans les évaluations qu'il reprend pour le germe de Blé, le Saumon (x 5) et la Morue (x 20).

La confusion s'accroît lorsque l'on cherche une équivalence entre diverses parties d'aliment insuffisamment précisées. Tel est par exemple le cas des céréales, Blé en particulier pour lequel J. J. C. Hinton et coll. (102) envisagent une distribution de la pyridoxine dans le grain comparable à celle de la vitamine B2. La répartition de la vitamine B6 entre milieu et croûte de fromage (114) est conforme à celle que l'on connaissait déjà pour les autres vitamines B, la partie superficielle étant généralement plus riche, ici de 2 à 7 fois selon la variété considérée à l'état frais.

d) le mode de conservation de certains aliments :

- le séchage accroît la teneur en pyridoxine ; après l'exemple fourni ci-dessus par Thiers, citons l'écart de 1 à 5 mesuré par la même technique de dosage (94) de la levure fraîche (de boulangerie) et sèche (de brasserie), ou relevé pour certains légumes frais déshydratés (99). Cette vitaminoc concentration peut d'ailleurs ne pas être le seul fait de la déshydratation mais répondre dans quelques cas à une augmentation réelle du taux pyridoxinique par synthèse bactérienne (114).

- la salaison du jambon aurait l'effet contraire (95) et réduirait de moitié la teneur en vitamine B6 de cet aliment à l'état frais.

- la congélation donne lieu à des constatations apparemment contradictoires (106, 112) et mérite une étude plus approfondie.

- la conservation à l'abri de la lumière prévient la destruction photochimique de la pyridoxine dont on sait la rapidité et l'intensité (115-117), particulièrement dans certaines conditions de solution et de pH.

Quant à la durée même du stockage des diverses préparations commerciales, il ne semble pas qu'il faille lui attribuer une influence sensible, du moins comparativement aux modalités précédentes. Nous n'avons relevé que des indications fragmentaires dans ce domaine (106; 115, 116).

En résumé, la non-superposition des méthodes de dosage et la diversité d'expression de leurs résultats, d'une part, l'imprécision encore trop fréquente du choix des aliments dans leur prélèvement anatomique, chronologique et qualitatif d'autre part, rendent illusoire la confrontation des teneurs en pyridoxine avancées par les divers auteurs consultés.

Toutefois, il semble que la méthode de L. Atkin et coll. (94), dans sa technique originale ou légèrement modifiée selon certains, et avec les précautions de prélèvement rappelées par Mme R. Karlin (107, 114), réponde avec une satisfaction suffisante aux critères de fidélité, de reproductibilité et de sensibilité.

Nous nous en sommes inspiré dans le Tableau IV, en rappelant que ses résultats sont corroborés dans une large mesure par les dosages biologique et chimique, et mentionnant au passage celles des valeurs considérées comme limites supérieures (7, 99).

Parallèlement, le Tableau V, par la vue d'ensemble qu'il donne de la teneur en vitamine B6 de divers aliments tels qu'ils sont offerts réellement à la consommation, démontre l'importance d'un facteur supplémentaire :

e) la pratique des manipulations culinaires, industrielles ou domestiques. Il est utile d'en préciser la portée dans quatre domaines :

- industries céréalières : réduction pouvant atteindre les 3/4 de la teneur initiale en pyridoxine au cours de la panification de la farine (94, 99-103). Cette réduction, d'autant plus importante que le taux d'extraction de la farine est plus bas, trouve son explication dans la répartition vitaminique probable à l'intérieur du grain de Blé (102) et son remède dans la modification des techniques de meunerie (103).

Tableau IV

Teneur en pyridoxine

des principaux aliments naturels

récoltés à l'état cru et frais - sauf mention spéciale

≡ limites supérieures selon m^e. RANDOIN (R) ou THIERS (T)

mg pour 100 g

Levure de bière :			
de boulangerie, fraîche	 0,7	 4 à 8 (R,T)*	
de brasserie, sèche	 4	 5 à 10 (R,T)	
Céréales :			
Blé, grain total	 0,5		
germe	 1,5	 à 5 (R), sec 10 (T)	
son	 1,4		
Riz, grain total	 0,35		
son	 1,35	 2,9 (R)	
Maïs, Orge, Seigle	 0,5	 1,5 (T)	
Légumes verts :			
variés (sf Epinard : 0,5)	 0,2		
Pomme de terre	 0,3		
Légumes secs :			
Lentilles, Pois	 0,3		
Soja	 0,75		
Fruits :			
Orange, Poire, Pomme	 0,1		
Banane	 0,4		
Lait (pour 100 ml) :			
de Femme	 0,01	 0,15 (T)	
de Vache	 0,04		
Oeuf de Poule :			
entier	 0,04		
jaune	 0,2		
Viandes :			
chair (sf Porc : 0,6)	 0,35	 1 à 1,7 (T)	
foie (sf Boeuf : 0,7)	 0,35	 Veau 2,5 (R,T)	
coeur de Boeuf	 0,25	 Porc 1,6 (T)	
rognon de Boeuf	 0,6		
Poissons :			
Morue	 0,35	 à 6,6 sèche (T)	
Saumon	 0,55	 à 2,4 sec (T)	

Tableau V

Teneur en pyridoxine

de quelques aliments préparés

tels qu'ils sont livrés à la consommation

	<u>mg pour 100 g</u>
Bière	 0,05
Farine de Blé :	
extraction à 98 %	 0,5
— à 85 %	 0,35
— à 75 %	 0,2
pain blanc	 0,1
crème de Blé, cuite	 0,05
pâtes, cuites	 0,02
Légumes verts :	
déshydratés (Carotte, Tomate)	 1,1
en conserve	 0,04
Fruits :	
variés, en conserve	 0,03
Banane, en conserve	 0,15
jus, en boîte	 0,03
Fromages frais, milieu :	
Petit-Suisse	 0,06
Gruyère	 0,08
Camembert	 0,2
Viandes :	
jambon cuit	 0,4
"Corned Beef"	 0,15
saucisse de Francfort	 0,15
Poissons en conserve :	
Sardines	 0,2
Saumon	 0,3
Thon à l'huile	 0,45

La farine blanche habituellement utilisée contient à peine la moitié de la richesse en pyridoxine du Froment récolté ; la fabrication du pain blanc la réduit au 1/4 et sa consommation à l'état frais abaisse encore la valeur de l'apport de vitamine B6 par cet aliment si répandu.

La confection de pâtes alimentaires (112), de pudding (110) aboutit à des taux encore plus faibles.

- industries laitières : modifications variables selon les divers procédés permettant d'offrir à la consommation un lait autre que le lait de Vache frais. Sans manquer de souligner des résultats très contradictoires (94, 99, 104, 106, 110, 112), on peut adopter le schéma suivant pour un lait :

- | | | |
|-----------------------------|-------|--------------------------|
| - entier ou écrémé, frais | | même teneur en B6 |
| - pasteurisé ou homogénéisé | | pas d'altération |
| - bouilli ou stérilisé | | perte de 30 à 60 % |
| - condensé, sucré ou non | | perte plus légère (20 %) |
| - en poudre, sec | | très enrichi (x 10 à 20) |
| - en poudre, reconstitué | | peu modifié ou amélioré |

La confection du beurre permettrait cependant à ce produit d'être au moins aussi riche en vitamine B6 que le lait (99) ?

Au cours de la fabrication des fromages, par contre, on ne retrouve dans le petit lait que 54 à 70 % de la pyridoxine initiale du lait utilisé ; c'est très vraisemblablement un erratum qui fait conclure à Mme R. Karlin, dans le résumé de son étude, à une "perte vitaminique allant de 54 à 70 %" (114). L'appauvrissement peut même atteindre 25 % après les manipulations propres à l'obtention du Gruyère.

Par contre, leur maturation peut avoir une influence inverse, jusqu'à compenser très largement cette perte initiale (Roquefort).

- industries de la conserve : perte d'une quantité importante de la vitamine B6 contenue dans les produits frais avant traitement (77, 99, 110-112), à l'exception toutefois des conserves de viandes dans lesquelles aucune diminution ne serait observée (110) ; mais cette notion ne semble pas devoir être confirmée (113). On ne retrouve ainsi de la teneur initiale qu'environ :

- la moitié ou même le $1/3$, pour les poissons
- la $1/2$ jusqu'au $1/5$, pour les fruits
- du $1/5$ au $1/10$, pour les légumes verts
- le dixième, pour le Maïs jaune d'usage plus répandu aux Etats-Unis.

La répartition de la pyridoxine entre l'aliment solide et le liquide de conserve est semblable à celle des vitamines B1 et B2 (111), le tiers de la teneur en vitamine B6 étant perdu si l'on néglige ce dernier lors de la consommation des conserves.

La fabrication des jus de fruits altère la teneur initiale dans les mêmes proportions que pour les fruits eux-mêmes traités en conserverie, alors que le jus fraîchement exprimé de la pulpe en garde sensiblement la richesse.

- cuisson domestique : pertes souvent considérables, variables selon les aliments et probablement le mode opératoire, atteignant près de la moitié du taux vitaminique jusqu'à le réduire au dixième de sa valeur à l'état cru (77, 95, 112, 113).

Dans l'ensemble des procédés culinaires couramment employés, industriels ou domestiques, deux facteurs jouent un rôle essentiel dans l'appauvrissement en pyridoxine des diverses catégories d'aliments destinées à la consommation : l'exposition à la lumière, l'usage de la chaleur.

La photosensibilité de la pyridoxine, remarquée dès le début par P. György (4), est suffisamment admise aujourd'hui pour que l'on ne s'y attarde pas.

Par contre, il y a lieu de réfuter la notion de l'instabilité de la vitamine B6 à la chaleur, un peu hâtivement généralisée par H. A. Schroeder (77) d'une observation très particulière de S. A. Harris (118) : c'est à l'existence de formes neutres du pyridoxol ou de son chlorhydrate en solution aqueuse neutre - comme nous les avons vu récemment étudiées par E. E. Snell (58) - que l'auteur attribue la possibilité d'une polymérisation de la vitamine B6 soumise à l'autoclave à 120° C pendant 30 minutes ou davantage. Le produit de condensation, 40 fois moins actif que la pyridoxine chez le Rat carencé, n'apparaît cependant que dans la proportion de 3,4 % après une demi-heure, et 28,3 % qu'après trois heures au moins de ce traitement expérimental.

Cuisson, ébullition, stérilisation réduisent la richesse en pyridoxine des aliments dans des proportions que ne suffit à expliquer cette réaction chimique, en admettant encore que ces opérations se fissent dans les mêmes conditions de solution et de pH. De plus, une altération semblable n'est nullement prouvée pour les deux autres formes vitaminiques : pyridoxal, pyridoxamine.

La thermostabilité de la vitamine B₆, mise en lumière lors des premières recherches de Goldberger et Lillie, a reçu de solides confirmations avec les travaux de M. Hochberg et coll. (115), E. Cunningham et E. E. Snell (117) en particulier, et ne semble plus devoir être mise en doute à l'heure actuelle : aucune des trois formes simples n'est inactivée par l'ébullition à 100° C pendant 1 heure ni l'autoclave à 121° C pendant 15 minutes, que ce soit dans l'eau seule (pH non précisé), les acides forts ou la soude (à l'exception, ici, d'une légère sensibilité du pyridoxal). L'autoclavage poursuivi une heure ne détruit pas le pyridoxol d'une solution aqueuse à pH 7,2, en l'absence de cystine, et l'épreuve de conservation à la chaleur (45° C) n'altère pas la teneur de préparations pharmaceutiques en vitamines B₂ et B₆ alors que la thiamine est relativement instable.

Malgré une constatation un peu différente pour le seul pyridoxal en solution standard, C. H. Lushbough et coll. (113) vérifient l'intégrité de l'activité vitaminique B₆ de divers milieux soumis à l'autoclave, comparativement à un autre procédé de stérilisation.

Dès lors, comment expliquer la perte subie par les aliments après traitement par la chaleur ?

L'expérience de J. B. Hassinen et coll. (106) apporte une vue intéressante du problème : la stérilisation à l'autoclave de laits liquides détruit une bonne partie de la pyridoxine contenue dans le lait frais, mais n'altère pas celle qui leur est incorporée artificiellement.

Si ces auteurs croient devoir justifier ce fait par une différence de stabilité des trois formes de la vitamine B₆ (?), on peut en tirer une conclusion différente : il est classique d'admettre que la vitamine B₆ existe dans la nature à l'état de coenzymes liés à des protéines spécifiques ; il est donc permis d'envisager son inactivation comme une conséquence possible de modifications enzymatiques ou protéiques sous l'effet de la chaleur, inactivation

d'un mode particulier à chaque pratique culinaire comme à chaque type d'aliment ? Pour fragmentaires qu'ils soient, les travaux de H. H. Mitchell et coll. (119, 120) n'en constituent pas moins un argument digne d'intérêt.

Jointe aux caractères d'instabilité propre sous l'action de la lumière et d'agents oxydants, cette hypothèse permet d'expliquer l'importance de la disparition de la pyridoxine au cours des procédés de manufacture des denrées alimentaires ou de la préparation des mets familiaux.

2° - la biosynthèse démontrée chez la Vache paraît bien être à l'origine de la richesse relative du lait bovin en vitamine B6.

Une entérosynthèse bactérienne de moindre importance, retrouvée chez divers Mammifères, a été déduite chez l'Homme de l'observation de l'élimination fécale et urinaire de pyridoxine (121, 122). Elle serait favorablement influencée par un régime végétarien, en particulier riche en cellulose, alors qu'un régime carné en réduit l'importance (98).

Toutefois, il ne semble pas que la pyridoxine ainsi produite soit totalement absorbée par l'organisme ni constitue de surcroît une fraction significative de l'apport vitaminique global, pas plus que pour la nicotinamide ou la thiamine. Nous verrons les arguments opposables aux conclusions de M. Yano et A. Fujita en traitant de l'élimination de la vitamine B6 chez l'Homme.

3° - Si l'apport de pyridoxine vient d'être analysé avec un certain développement, c'est en raison de la relation établie par H. A. Schroeder (77) de l'incidence de l'athérosclérose avec la pauvreté en pyridoxine du régime des sujets américains.

Cette relation, établie sur les bases, criticables en soi, que nous venons de voir, constitue en effet l'élément essentiel de l'hypothèse étiopathogénique de l'atteinte athéroscléreuse dont nous avons cherché à étudier l'un des aspects au cours de notre travail.

Nous en reverrons la valeur en évoquant les besoins de l'Homme en vitamine B6. Bornons nous, pour le moment, à souligner qu'un régime alimentaire normalement équilibré assure un apport pyridoxinique suffisant pour couvrir les besoins habituels de l'organisme.

Les auteurs anglo-saxons, qui se sont tout particulièrement attachés à cette étude, avancent les précisions suivantes pour l'apport quotidien moyen de pyridoxine :

- 1,5 mg pour les 3.000 calories du régime américain (123)
- 1,25 mg en régime de base hospitalier (77)
- 2,75 mg par ration de combat C dans les conditions habituelles de stockage (124)
- 2,3 mg pour les 2.600 calories du régime anglais (125)

Absorption. -

On ne connaît pas exactement le mode d'absorption de la vitamine B6 mais on pense que les molécules protéiques auxquelles sont liés les coenzymes pyridoxiniques sont dissociées et déphosphorylées pour permettre aux formes simples de cette vitamine de franchir la barrière intestinale, avant d'être ensuite reprises dans le métabolisme général après rephosphorylation et réassociation à des apoenzymes spécifiques.

Répartition. -

1° - Le taux sanguin normal n'est pas encore déterminé de façon précise, la faible valeur relative de la pyridoxinémie comme sa variation sous l'influence de l'apport alimentaire troublant l'interprétation des résultats.

a) chez l'animal : L. D. Greenberg et J. F. Rinehart indiquent pour le Singe un taux moyen d'environ 11 γ pour 100 ml, comparable à celui de la thiamine chez cet animal, avec des valeurs généralement comprises entre 5 et 20,8 γ (confusion probable in H. Thiers (7) qui les rapporte au litre). L'animal carencé voit ce taux chuter à 2 γ pour 100 ml et même au-dessous, tant que la déficience n'a pas été corrigée.

Précisant que la pyridoxinémie subit l'influence directe du régime plus rapidement que ne le fait le poids de l'animal, ces auteurs notent une distribution inégale entre plasma et globules rouges (126), la concentration plasmatique normalement plus élevée s'abaissant plus fortement en cas de carence, et démontrent le parallélisme de l'évolution de la transaminasémie avec l'ingestion de vitamine B6 rapportée au poids corporel (127).

Divers auteurs voient volontiers dans le taux des transaminases sériques le reflet du taux sanguin de pyridoxine, bien qu'il n'apparaisse pas de rapport constant entre ces deux dosages.

L'étude du pyridoxal phosphate (86) apporte une information intéressante sur le taux de vitamine B6 "biologiquement disponible", distribuée de façon inverse entre globules et plasma, n'atteignant grossièrement que le dixième de la pyridoxinémie du Singe.

Le Rat serait proportionnellement beaucoup plus riche en cette forme active avec environ 19 γ pour 100 ml, alors que son taux sanguin de vitamine B6 ne serait paradoxalement que de l'ordre du γ (128) dans les conditions d'un régime satisfaisant ses besoins normaux en pyridoxine (129). On peut se demander quelle commune mesure existe entre l'objet des dosages effectués ? Il n'apparaît pas dans la littérature que la méthode suivie par K. E. Cheslock (128, 130) élimine le pyridoxal phosphate de ses résultats.

Quoi qu'il en soit, on retrouve chez le Rat la même influence directe de l'apport alimentaire sur la pyridoxinémie et la transaminasémie (131).

b) chez l'Homme : la concordance des observations (81, 86, 112, 127, 132, 133) permet de confirmer les notions précédentes et d'attribuer, au moins chez le sujet américain, les valeurs moyennes de :

- 1,9 γ pour 100 ml au taux sanguin de la vitamine B6
- moins de 1 γ pour 100 ml à la pyridoxal phosphatémie

Ces chiffres obtenus chez l'adulte doivent être réduits chez le vieillard, mais augmentés chez le nourrisson : la vitamine B6 traverse la barrière placentaire et le fœtus puise activement la quantité qui lui est nécessaire dans le sang de la mère (87, 134, 135). La normalisation des taux surviendrait dès la seconde enfance (86).

A. Fujita et K. Fujino (132) estiment la distribution suivante selon les formes de la vitamine B6 et ses produits de dégradation présents dans le sang :

- pas de pyridoxol, environ 3/4 de pyridoxamine pour 1/4 de pyridoxal
- acide 4. pyridoxique atteignant la 1/2 du taux vitaminique,

dont ils donnent par ailleurs une valeur absolue dix fois supérieure à celle précitée ; confusion d'unité toujours possible ? Sélection d'individus soumis à un régime différent ? ou plus simplement amélioration du fait même de la technique fluorométrique employée, comme l'a souligné H. P. Sarett (136) pour une méthode semblable appliquée à l'urine ? La négativité du résultat obtenu pour le pyridoxol ne plaide cependant pas en faveur de cette dernière éventualité, l'identité des modes d'extraction et de dosage assurant une validité comparable pour les chiffres de la pyridoxamine (137, 138).

Les auteurs s'accordent par contre sur l'hypothèse de l'existence d'une concentration maximale de saturation de la pyridoxinémie comme de la pyridoxal phosphatémie ; l'ingestion de vitamine B6 au-delà d'une dose donnée s'accompagnerait d'un accroissement correspondant de l'excrétion urinaire (81). G. E. Boxer et coll. (86) précisent même la valeur du seuil de saturation : environ 6 % de pyridoxal phosphate pour 100 ml du sang circulant, répondant à une ingestion vitaminique de 4 à 7 mg par jour.

2° - La vitaminie tissulaire offre des valeurs beaucoup plus importantes que son taux sanguin, chez les animaux étudiés.

a) Chez le Rat, Mammifère de référence habituel, on trouve les taux moyens suivants, en mg pour 100 g. de tissu sec :

- rein	5,6	dont	1	évalué en pyridoxol
- foie	4,7	-	0,9	-
- muscle	2,6	-	0,5	-
- coeur	2,6	-	0,1	-
- cerveau	1,7	-	0,4	-

Notons que J.-R. Boissier (75) donne des résultats de J. C. Rabinowitz et E. E. Snell (73) une image inexacte (confusion d'unité) et incomplète, en ne reproduisant que leurs estimations du seul pyridoxol dont les auteurs soulignent eux-mêmes le caractère déductif et relatif.

Les dosages pratiqués sur d'autres Mammifères (94, 95, 97, 99 et notre Tableau IV) confirment grossièrement une répartition du même ordre bien que les chiffres ci-dessus paraissent excessifs, et mettent en lumière quelques variations d'espèce qui rendent difficile l'extrapolation, chez l'Homme, de la relative importance du taux pyridoxinique dans le muscle cardiaque (7).

La distribution entre les 3 formes simples de la pyridoxine est conforme à celle annoncée pour les tissus animaux, et le foie est habituellement l'organe de prédilection pour la pyridoxamine, sauf chez le Rat (73). On trouverait une petite quantité d'acide 4. pyridoxique, égale au 1/10 de la vitaminie musculaire (139), démontrant ainsi la rapidité de son élimination par voie sanguine (la 1/2 de la vitaminémie) avant de constituer la majeure partie de l'excrétion urinaire.

L'apport alimentaire de vitamine B6 influe sur son taux tissulaire de la même façon que sur son taux sanguin (128, 140), mais il ne semble pas exister de stockage au-delà d'un seuil de saturation, même après l'administration de fortes doses. Ce seuil serait atteint dès que la nourriture du Rat contient 25 % de pyridoxine par jour dans des conditions expérimentales données, et pourrait correspondre chez l'Homme aux mêmes ingesta conditionnant sa pyridoxal phosphatémie maximale (86).

b) Les indications obtenues pour l'Homme sont beaucoup plus fragmentaires et dérivent généralement de l'interprétation des résultats recueillis sur l'animal.

Il faut rapprocher le taux de 0,15 mg de pyridoxal phosphate pour 100 g de leucocytes (86) des possibilités de résistance de l'organisme à l'infection, nettement diminuées en cas de carence pyridoxinique (43, 44).

D'autre part, R. W. Vilter et coll. (141) démontrent l'existence d'une absorption cutanée de la vitamine B6, alors que son administration parentérale ne modifierait pas le taux initial de la peau, oscillant autour de 0,10 mg pour 100 g.

On ne possède pas d'indications précises sur la teneur en pyridoxine du muscle cardiaque ni du tissu artériel.

Elimination. -

1° - L'urine représente la voie d'excrétion principale de la vitamine B6 dont les métabolites normalement éliminés sont constitués :

- pour en moyenne 90 % d'acide 4. pyridoxique
- de faibles quantités de pyridoxal, pyridoxamine, et pyridoxol, dont les proportions respectives varient selon les auteurs (74, 98, 122, 132, 142)
- enfin de composés conjugués sur le phénol (7).

a) Cette excrétion est rapide, ainsi qu'en témoignent les épreuves de charge pratiquées à la suite des premières observations de J. V. Scudi et coll. (143) :

- élimination globale dans les 8 à 12 heures qui suivent l'administration vitaminique *per os* ;
- début précoce avec flèche maximale dès la 1^{ère} heure selon le métabolite considéré, et même avant si l'administration est parentérale ;
- retard d'élimination de l'acide 4. pyridoxique sur celle des formes vitaminiques ingérées qui sont le moins oxydées, alors que le pyridoxal donne très rapidement une excrétion beaucoup plus précoce et importante de ce métabolite terminal dont il est le précurseur direct ;
- à l'inverse, précocité et importance de la flèche de la pyridoxolurie dont les caractéristiques sont utilisées dans l'épreuve de pyridoxinurie provoquée (83).

Ces faits, bien établis par J. C. Rabinowitz et E. E. Snell (74) et confirmés par H. P. Sarett (136), constituent un élément de plus en faveur de l'hypothèse d'un seuil de saturation pyridoxinique de l'organisme.

b) Quant à la valeur même de l'excrétion urinaire normale, les estimations antérieures à celle de S. K. Reddy et coll. (144) laissaient apparaître un taux généralement supérieur à l'apport alimentaire quotidien, variable selon les jours et les individus, oscillant entre des limites assez larges et paradoxalement réduit par la supplémentation vitaminique convenable du régime.

Des explications envisagées, certains ont voulu retenir l'apport complémentaire dû à l'entérosynthèse (141)

L'intéressant travail de M. Yano et A. Fujita (98) mérite à ce titre une analyse critique dont les résultats atténuent notablement la portée de leurs conclusions ; en effet :

- l'élimination d'acide 4. pyridoxique, métabolite urinaire essentiel, s'accroît de moitié quand l'instauration d'un régime végétarien majore des 2/3 l'apport vitaminique B6 ;

- pour un apport du même ordre, cette élimination se réduit de 10 % avec un régime carné dont la ration protidique est proportionnellement beaucoup plus forte ; or il est amplement démontré que les protéines augmentent les besoins de l'organisme en pyridoxine, et par là même en diminuent l'excrétion ;
- la supplémentation en cellulose peut, dans une certaine mesure, jouer un rôle inverse en amenuisant l'importance relative de cette ration protidique.

Sans négliger la valeur de l'entérosynthèse, il semble donc qu'il ne faille accorder à l'absorption de la pyridoxine ainsi formée qu'une importance assez secondaire.

D'autres ont suggéré la majoration par un dosage occulte de corps interférant avec l'acide 4. pyridoxique (136,145).

Basées sur cette seconde hypothèse, les recherches de S.K. Reddy et coll. ont montré que l'Homme n'éliminait en ce métabolite urinaire que la moitié de l'apport pyridoxinique d'un régime naturel, supplémenté ou non. Mais le fait que cette excrétion atteigne la quasi-totalité de la vitamine B6 ingérée dans une ration semi-synthétique démontre assez la complexité du problème et la validité toute relative des chiffres avancés.

A l'inverse, pourquoi ne pas évoquer tout autant la possibilité d'une minoration de l'ingestion par méconnaissance de l'acide 4. pyridoxique présent dans l'alimentation (139) ?

On ne pourra conclure avec certitude qu'en suivant un protocole expérimental rigoureux permettant d'explorer tous les stades successifs du métabolisme de la pyridoxine, et comparer les voies d'absorption digestive et parentérale.

Pour fixer les idées, citons des résultats moyens :

	<u>γ / 100 ml (98)</u>	<u>mg/24^h (74)</u>	
Pyridoxol	: 5	0	} 0,167
Pyridoxamine	: 0	0,083	
Pyridoxal	: 13	0,084	
Acide 4. pyridoxique	: 144	3,84	

2° - L'excrétion fécale paraît liée beaucoup plus à l'activité des entérobactéries qu'à l'absorption de la pyridoxine alimentaire.

Elle est constituée de :

- pyridoxamine pour environ les 2/3 de la vitamine B6 présente dans les fécès (98, 122)
- pyridoxal pour le 1/3
- pas de pyridoxol
- probablement une certaine quantité d'acide 4. pyridoxique, si l'on considère que ce métabolite existe dans les aliments (139) et n'est absorbé que partiellement par voie digestive (144) ; aucun dosage n'en a été cependant effectué.

Cette composition normale est peu influencée par le régime, tout au plus observe-t-on une tendance à l'égalisation des proportions respectives de pyridoxamine et de pyridoxal au cours d'une alimentation riche en protéines animales, alors qu'un régime végétarien apportant davantage de pyridoxol laisse persister l'absence totale de cette forme. Il semble qu'il en soit de même lors de la supplémentation orale en pyridoxol chlorhydrate qui n'affecte pas la quantité vitaminique excrétée par les fécès (121). P. Møller le confirme chez l'animal en estimant sans valeur les différences qu'il obtient cependant entre deux séries de Porcs (122).

De la confrontation de ces données avec les observations de M. Yano et A. Fujita (98), il ressort que l'excrétion fécale suit avec un certain parallélisme l'évolution attribuée à l'entérosynthèse pyridoxinique. Il ne faut toutefois pas oublier que la flore intestinale est également susceptible d'utiliser pour son propre compte (*Streptococcus faecalis*), ou de détruire la vitamine B6 présente dans le tube digestif ; ainsi toute modification de cette flore peut-elle entraîner des variations de l'élimination fécale de pyridoxine sujettes à interprétation (121).

Pyridoxine normalement excrétée chez l'Homme (98):

$\gamma / 100 \text{ g.}$	$\text{mg}/24 \text{ h}$
270	0,40

Les valeurs différentes recueillies pour l'élimination quotidienne chez des nourrissons - 0,215 (122) ou des adultes - 0,67 (121) n'ont pas de signification en soi en dehors de toute notion du volume même des excréta.

3° - La sueur constitue une voie d'excrétion de la vitamine B6 qualitativement comparable à l'élimination urinaire mais d'une importance beaucoup plus réduite, puisqu'elle n'atteint que 20 % de sa valeur dans les conditions d'un régime normal (142).

4° - Le lait enfin comporterait aussi une quantité prédominante d'acide 4. pyridoxique (139) et son contenu proprement vitaminique, d'une valeur moyenne de 10,5 γ pour 100 ml, évolue tout au long de la période de lactation normale (107).

Il est intéressant de noter qu'après une baisse minime du taux initial du colostrum (4,70 γ) lors de la première semaine, le lait de Femme s'enrichit progressivement en pyridoxine contrairement au lait bovin, pour atteindre 15 γ/100 ml au 6^{ème} mois.

Si l'on voulait estimer la balance journalière de la pyridoxine en dépit des difficultés dans l'interprétation de certains dosages comme dans le choix de valeurs comparables, il semblerait que le chiffre de 2 mg avancé par R. W. Vilter (145) exprimât l'équilibre moyen entre l'ingestion et l'élimination de la vitamine B6 par l'organisme humain. Il y aurait lieu cependant de ne pas inclure dans ce chiffre la part revenant à l'excrétion fécale que nous considérons liée bien plus à l'activité propre des entérobactéries qu'au métabolisme de la pyridoxine alimentaire.

Corrélations biochimiques. -

Chapitre fondamental puisqu'il fait intervenir la pyridoxine dans de nombreuses transformations appartenant aux trois grands métabolismes : protides, lipides, glucides, entre lesquels existent des relations étroites que nous rappellerons au passage.

1° - Pyridoxine et métabolisme protidique

L'activité de la pyridoxine se manifeste au stade des acides aminés par l'intermédiaire d'enzymes dont le groupement prosthétique est constitué par le pyridoxal phosphate. Nous avons vu précédemment l'importance physiologique de cette forme phosphorylée à laquelle aboutissent, en présence d'ATP, les formes

simples de la vitamine B6 ; de plus, la réversibilité existant entre phosphates de pyridoxal et de pyridoxamine permet à cette dernière forme de jouer le même rôle coenzymatique au cours des transaminations.

Comme l'a écrit particulièrement bien O. A. Bessey (146), de toutes les vitamines impliquées dans les systèmes d'enzymes régissant les transformations des acides aminés, la vitamine B6 l'est si généralement qu'elle a mérité d'être appelée "vitamine du métabolisme des aminoacides".

Elle préside en effet aux trois grandes étapes de ce métabolisme :

a) Absorption

Une récente étude de H. Akedo et coll. (147) apporte la preuve de l'action de la pyridoxine sur l'absorption digestive des L-aminoacides dont la vitesse de traversée de la barrière intestinale est nettement plus grande que celle des acides dextrogyres soumis uniquement aux lois de la simple diffusion.

Cette action est à la fois spécifique de la pyridoxine et des acides aminés, le glucose n'y répondant pas d'une part et d'autre part les vitamines B1 et B2 étant inefficaces pour ramener à la normale le taux d'absorption des L-aminoacides préalablement abaissé par une carence en vitamine B6.

De plus, la pyridoxine n'accélère le transfert de ces acides lévogyres que dans le sens physiologique muqueuse $\rightarrow$ séreuse. Il y a lieu de relever dans le texte des auteurs l'erratum qui fait attribuer à la D-méthionine les caractéristiques propres à la L-méthionine, avant de noter que ce mécanisme d'absorption se complique d'une action compétitive de certains L-acides aminés (148).

b) Catabolisme

- Premier aspect dans ce domaine, la racémisation, par des isomérases, des D-aminoacides naturels permet les transformations ultérieures et en particulier les transaminations qui ne portent que sur les L-aminoacides ; seuls certains microorganismes possédant des D-transaminases peuvent les utiliser directement.

- La désamination procède généralement d'une oxydation par des oxydases ou déshydrogénases dont les coenzymes sont habituellement pourvus par les vitamines B2 et PP, comme en témoigne la L-glutamique déshydrogénase à coenzyme DPN, produisant l'acide α céto-glutarique à partir de l'acide glutamique. Toutefois la diamine oxydase qui détruit l'histamine (histaminase) en imidazole-acétaldéhyde serait à coenzyme pyridoxinique (149).

Par contre, la pyridoxine tient sous sa dépendance les processus particuliers de désamination par désaturation : déshydratation ou désulfuration selon qu'elle concerne un aminoacide hydroxylé ou soufré. Ainsi :

- les sérine et thréonine déshydratases catalysent les réactions

sérine	→	acide pyruvique
thréonine	→	acide α céto-butyrrique, directement ou après transamination secondaire de l'acide α aminobutyrique.

- la cystéine désulfhydrase catalyse de son côté la réaction

cystéine	→	acide pyruvique
----------	---	-----------------

Rappelons simplement que ce mode de désaturation donnerait lieu à un stade intermédiaire d'acide α iminé suivi d'une addition sur la double liaison, avant de produire le cétoacide terminal.

Plus remarquable est de noter dès à présent l'intérêt des coenzymes pyridiniques (PP et B6) dans la liaison du métabolisme des acides aminés avec celui des hydrates de carbone : ils fournissent tous les deux des matériaux bruts au cycle de Krebs, le premier par l'acide α céto-glutarique, le second par l'acide pyruvique.

- Le pyridoxal phosphate est le coenzyme de nombreuses, sinon de toutes, L-aminoacide décarboxylases assurant la décarboxylation d'acides aminés en amines ou en acides aminés possédant un atome de carbone en moins.

Arginine, lysine, ornithine, phénylalanine et tyrosine entre autres subissent ce mode de dégradation qui intervient également dans trois cas d'un intérêt particulier :

- La production d'histamine à partir de l'histidine mettrait ainsi le métabolisme de cette amine si importante en physiologie sous la dépendance de la vitamine B6 ;

- L'acide glutamique donne lieu à la formation d'acide γ aminobutyrique auquel on attribue un rôle régulateur de premier plan au niveau du système nerveux central ;
- La sérotonine, médiateur chimique dans le métabolisme cérébral, dérive de même du 5. hydroxytryptophane.

La décarboxylation porte sur la base de Schiff formée par la combinaison de l'acide aminé avec le pyridoxal phosphate, mécanisme que nous avons précédemment illustré (Tableau III) et que le processus de désamination ci-dessus laissait pressentir.

- La transamination est, semble-t-il, le domaine spécifique de la pyridoxine.

Il est à peine besoin de rappeler l'importance primordiale du processus de transamination dans la dégradation et la synthèse des acides aminés. Ce processus comporte un transfert du groupement $-NH_2$ d'un aminoacide à divers α cétoacides et requiert la présence de transaminases, ou aminophérases, à coenzyme pyridoxal phosphate ; il permet ainsi :

- la production de cétoacides utilisables dans le cycle de Krebs ou l'hélice de Lynen, plus rapidement que la désamination oxydative sous la dépendance de la vitamine B2 ;
- à l'inverse, la synthèse d'acides aminés spécifiques depuis les cétoacides issus des graisses et des hydrates de carbone ;
- et, plus généralement, la répartition des acides aminés et l'anabolisme des protéines propres à chaque espèce.

Citons, à titre d'exemple, les transaminases histidine et phénylalanine - pyruvique, tryptophane et tyrosine - α céto glutarique, glutamique - oxaloacétique et pyruvique plus connues sous leurs sigles respectifs SGOT et SGPT, que l'on recherche dans le serum en pathologie cardiaque ou hépatique.

Des très nombreux travaux qui leur ont été consacrés en raison de l'importance de la transamination, il est intéressant de retenir :

- le parallélisme d'ensemble de la transaminasémie normale et du taux sanguin de pyridoxine, et leur rapport direct avec l'ingestion de vitamine B6 ; nous l'avons vu antérieurement ;

- la superposition générale de l'intensité de la transamination à la répartition tissulaire de la pyridoxine : rein, foie, muscle strié, coeur, cerveau, auxquels s'ajoutent muqueuse intestinale et testicule, en dehors des tissus végétaux (57) ;
- l'effet de la carence en vitamine B6 sur la réduction d'activité des transaminases (90, 150-153), due à la diminution du taux de saturation de l'apoenzyme par le coenzyme pyridoxal phosphate.

Quant au mécanisme de la transamination, et plus généralement des réactions catalysées par la pyridoxine, E. E. Snell (58) rapproche de façon élégante les deux théories en présence : enzymatique où la pyridoxine ne ferait que présider à cette réaction, et non enzymatique où le pyridoxal phosphate prend part moléculairement au processus du transfert du groupement $-NH_2$ en l'acceptant sur sa forme aldéhyde, ainsi devenue pyridoxamine phosphate qui permet à son tour la fixation du même groupement amine sur l' α cétoacide présent en régénérant l'aldéhyde initial.

Le Tableau VI illustre ce rôle de la vitamine B6 dans la transamination, véritable rôle de transporteur d'amine comparable à celui des transporteurs d'hydrogène par exemple. Ce tableau rappelle :

- l'interconvertibilité du pyridoxal et de la pyridoxamine
- le mécanisme de la formation d'une base de Schiff
- la chélation par un ion métallique (Tableau III).

Pour Snell, le rôle de l'ion métal serait tenu, dans la théorie enzymatique, par l'apoenzyme lui-même dont l'efficacité serait d'ailleurs supérieure en se substituant à ce métal dans son action catalytique.

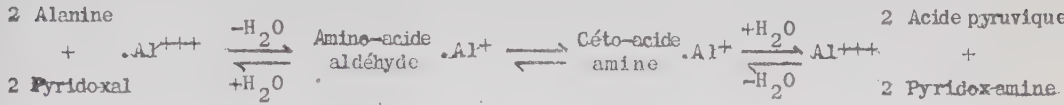
- La transsulfuration peut être considérée comme un cas particulier de la transamination concernant la dégradation de l'homocystéine en cystéine par l'intermédiaire de la sérine.

Signalons enfin que la transamination peut également se produire entre des molécules autres que les acides α aminés ou α cétoniques, mais alors avec une rapidité de réaction considérablement diminuée (58).

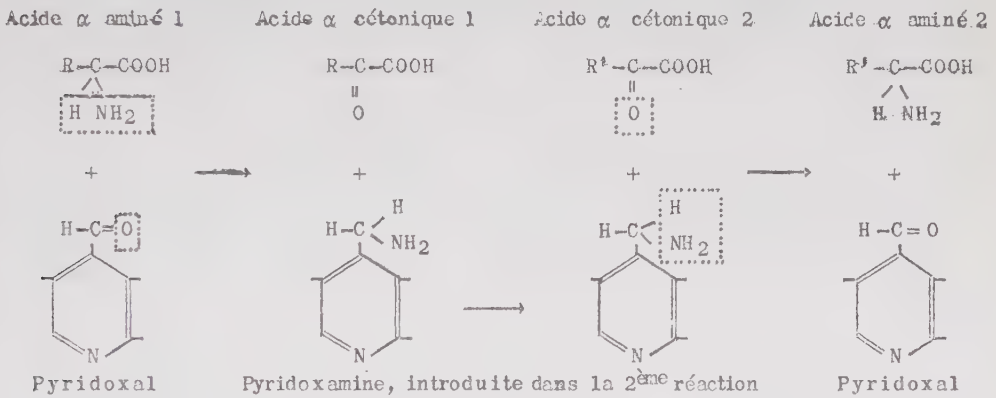
Tableau VI

La Vitamine B₆ dans la Transamination

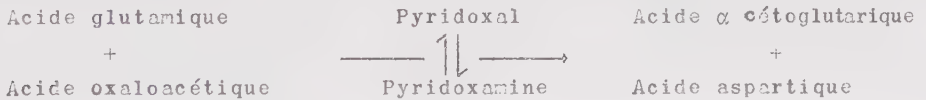
1° Formation de base de Schiff en présence d'un ion métallique :



2° Ce schéma s'inscrit dans le processus des 2 réactions couplées :



3° La représentation des 3 principales transaminations s'écrit :



De même



- Les clivages peuvent procéder de mécanismes intimes variés mais répondent au même contrôle par la pyridoxine, ainsi qu'en témoignent les trois exemples suivants :

- le glyocolle provient directement du clivage de la sérine et de la thréonine sous l'action d'aldolases, avec élimination respectivement d'aldéhydes formique et acétique ;
- La tryptophanase d'*Escherichia coli* dégrade le tryptophane en indole, acide pyruvique et ammoniacque ;
- La cynuréninase assure chez l'Homme et les animaux l'hydrolyse de la cynurénine en acide anthranilique et alanine. Nous allons en revoir l'intérêt dans quelques instants.

c) Anabolisme

- La synthèse d'un certain nombre d'acides aminés résulte en premier lieu des réactions cataboliques précédentes, soit que l'on en considère les produits terminaux obtenus, ou que l'on tienne compte de la réversibilité de la plupart d'entre elles.

Pour ne retenir que le cas de l'alanine, dont on sait la large répartition et le caractère fondamental de sa structure dont dérivent presque tous les aminoacides naturels, rappelons qu'elle apparaît au cours de :

- la transamination acide pyruvique - acide glutamique
 - acide aspartique
 - phénylalanine
- l'hydrolyse de la cynurénine, stade intermédiaire du catabolisme du tryptophane,
- la β décarboxylation de l'acide aspartique.

Les rapports de cet aminoacide avec la pyridoxine sont encore plus intimes quand on aura souligné la possibilité de synthèse de la vitamine B6 à partir de l'alanine (56).

- Dans d'autres cas, il s'agit de condensations réglées par des enzymes plus particuliers. Citons :

- La tryptophane synthétase d'*Escherichia coli* assurant la biosynthèse de cet acide aminé à partir de l'indole et de la sérine ;

- La cystéine synthétase contrôlant la transsulfuration citée plus haut en formant la cystathionine à partir de l'homocystéine et de la sérine, sur un mode comparable au précédent (154) ;
- La condensation du glycocolle et du succinyl-CoA pour donner, après élimination de CO_2 , l'acide δ aminolévulinique qui constitue le stade initial obligatoire de la synthèse de l'hémoglobine, avant la fixation d'un atome de fer sur la molécule de protoporphyrine.

Ce dernier rôle est illustré par les troubles de l'hématopoïèse qu'engendre l'absence de pyridoxine, dont l'influence se ferait également sentir sur la formation de l'acide oxalique dont l'excrétion urinaire s'accroît d'autant plus qu'un excès de glycocolle double le régime pyridoxinoprive du Rat (155, 156).

La revue des corrélations biochimiques pyridoxine-protides ne serait pas complète sans attirer l'attention sur deux domaines particuliers :

d) métabolisme des aminoacides soufrés

C'est par la place de la cystéine et de la cystine dans la biochimie générale que la pyridoxine connaît un rôle d'importance dans l'élaboration structurale des protides, l'utilisation des radicaux $-\text{SH}$, et les processus d'oxydo-réduction auxquels participe le glutathion dont le taux est notablement diminué dans le cerveau du Rat carencé en vitamine B6 (157).

Si, chez l'Homme, la pyridoxine ne semble présider qu'à la formation et la dégradation de la cystéine par toute une série d'enzymes : synthétase, cystathionase, désulphydrase auxquelles s'ajoutent les décarboxylases des acides cystéique et cystéine sulfonique,

chez les microorganismes, la méthionine est également intéressée, sa synthèse étant effectuée par réversibilité des réactions précédentes à partir de l'homocystéine et de la sérine ou même du glycocolle dans certaines conditions (158).

Un point à noter : les enzymes concernant ce métabolisme des aminoacides soufrés sont particulièrement sensibles à la carence alimentaire en vitamine B6, en raison de la relative labilité de la combinaison apoenzyme-pyridoxal phosphate qui les caractérise (159).

e) métabolisme des aminoacides aromatiques

Le Tableau VII met en relief le rôle essentiel de la pyridoxine dans les schémas du métabolisme des deux groupes suivants :

- la phénylalanine et la tyrosine sont l'objet d'une transamination dans leur dégradation en acide phénylpyruvique et son dérivé oxydé, acide parahydroxyphénylpyruvique.

Mais c'est surtout l'intervention de décarboxylases que nous avons voulu situer, en raison de la formation d'hormones dont ces acides aminés sont les précurseurs ; en particulier l'activité de la DOPA décarboxylase commande la production d'adrénaline, médiateur chimique dont on sait l'importance.

- le tryptophane suit chez l'Homme des voies métaboliques différentes de celles que nous avons relevées chez les micro-organismes (synthétase, tryptophanase).

Nous ne reviendrons pas sur la formation de sérotonine par décarboxylation du 5. hydroxytryptophane ; par contre nous nous attacherons tout spécialement aux étapes successives de la dégradation du tryptophane en acide nicotinique.

En premier lieu, notons la constance des interrélations étroites des enzymes pyridiniques : considéré comme une provitamine PP, le L-tryptophane ne peut remplacer la niacine alimentaire qu'en présence de vitamine B6, dont la carence entraîne une réduction des dérivés pyridiniques éliminés même en présence d'un excès de tryptophane.

En effet, la carence pyridoxinique bloque la formation de la cynuréninase et fait apparaître dans les urines, en quantités anormalement élevées, les métabolites intermédiaires : cynurénine et acide cynurénique, 3. hydroxycynurénine et acide xanthurénique dont le seul dosage sert de base à l'une des épreuves fonctionnelles couramment employées dans le dépistage de l'avitaminose B6.

Mais il existe réciproquement une action du tryptophane sur le métabolisme de la pyridoxine : il est curieux de constater à l'inverse que son excès supprime la pyridoxinurie que provoque l'administration d'isoniazide, par une sorte d'effet complexe protecteur sans pour autant modifier l'altération carentielle de son propre catabolisme (160). Cette observation originale ne permet cependant pas de conclure à l'utilité du tryptophane pour la prévention de la carence en pyridoxine induite par l'INH, dans l'ignorance de la mobilisation de la vitamine B6 depuis son complexe avec cet aminoacide.

Il y a lieu d'insister sur l'influence des

f) modalités de la carence en vitamine B6

- Ainsi, l'installation d'une restriction alimentaire de la pyridoxine met en compétition tous les apoenzymes à l'égard du coenzyme pyridoxal phosphate qu'ils requièrent, alors en quantité insuffisante. Leur activité diminue d'autant plus rapidement que leur combinaison en holoenzyme est normalement moins énergique : tel est le cas des enzymes impliqués dans le métabolisme des acides aminés soufrés, de l'acide glutamique décarboxylase à l'opposé des transaminases dont l'activité ne serait altérée que plus tardivement (159, 161) et d'ailleurs inégalement selon celle considérée (90, 151, 152).

Pour le même degré de carence, l'altération enzymatique est variable suivant les espèces animales et la réponse loin d'être uniforme selon les individus : les deux enfants soumis par S. E. Snyderman et coll. (162) au même régime déficient en pyridoxine ont présenté des troubles, l'un de la série neurologique, l'autre de la série hématologique avec arrêt de la croissance après un délai différent du premier.

Qui plus est, la saturation par le pyridoxal phosphate différerait pour le même apoenzyme suivant l'organe où il exerce son activité, le métabolisme hépatique paraissant le dernier touché, probablement grâce au stockage relatif de vitamine B6 au niveau du foie.

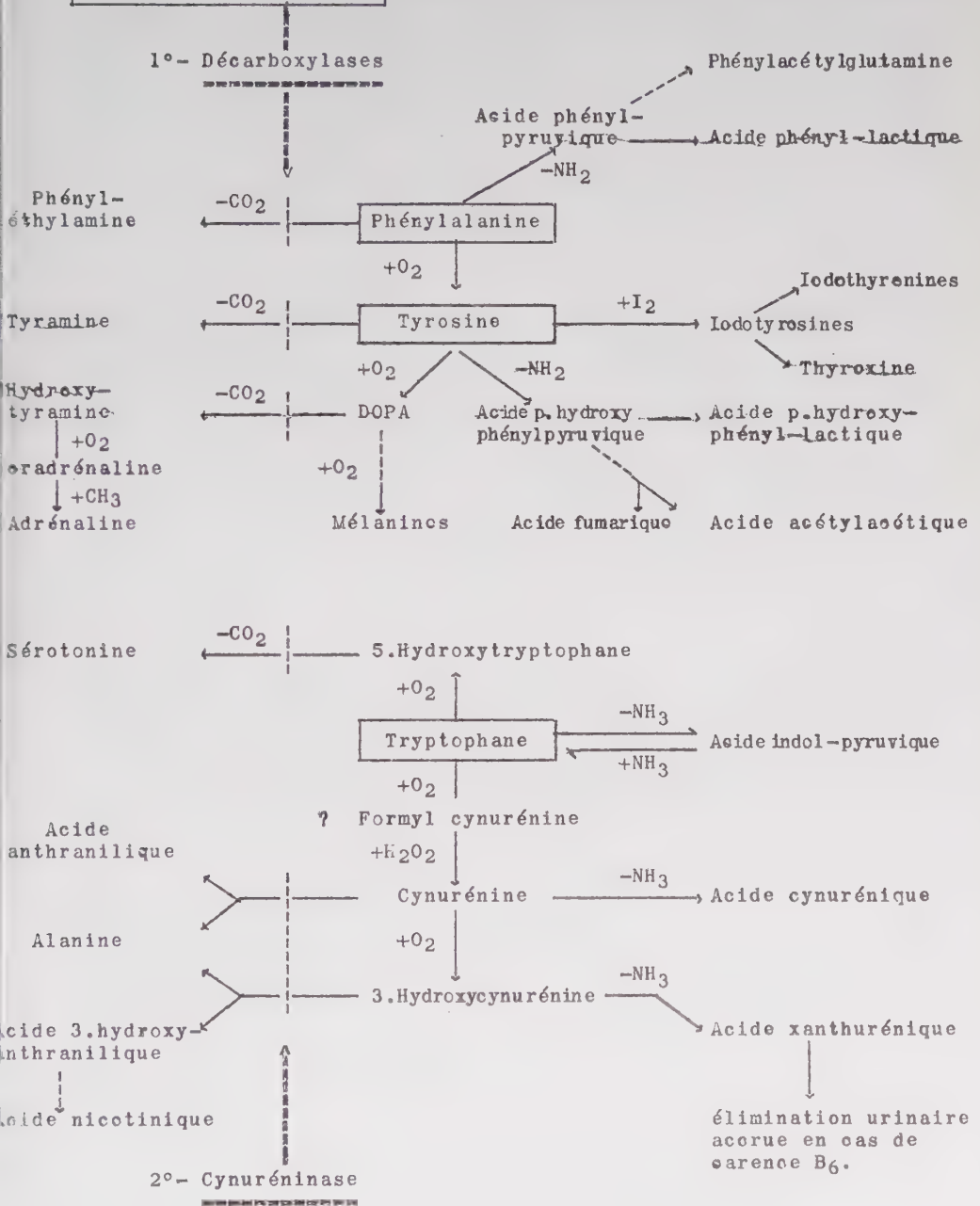
Cette variation dans la labilité enzymatique se complète d'une variation de la labilisation des diverses liaisons dans la molécule des aminoacides, suivant que le départ d'électron s'accompagne d'une libération de H^+ , $COOH^+$, R^+ , ... au cours des réactions catalysées par la pyridoxine (58, 149) : ainsi l'acide glutamique est-il dégradé par une transaminase dans le 1^{er} cas, une décarboxylase dans le second. Pour un même type de labilisation, la réaction diffère selon le pH ou la dynamique qui lui est propre : la racémisation trouve son pH optimum aux environs de 10 alors que la transamination dont elle est très proche réclame un pH acide ; la cynurénine subit un clivage moins rapidement qu'une transamination dont le produit terminal est l'acide cynurénique.

Ces considérations rendent difficile le choix d'un test métabolique de la carence en vitamine B6 ; il se trouve encore compliqué par l'existence de carences spécifiques à l'égard d'un enzyme ou d'un système d'enzymes déterminé.

Tableau VII

Rôle de la Vitamine B₆

dans le métabolisme des amino-acides aromatiques



- L'emploi d'inhibiteurs de la pyridoxine fait intervenir en effet l'affinité propre de l'analogue structural utilisé pour l'apoenzyme à l'égard duquel il entre en compétition avec le pyridoxal phosphate, à l'exclusion des autres fonctions vitaminiques B6 : la désoxypyridoxine ne provoque pas de convulsions chez le Rat à l'inverse du régime carencé et ne diminue pas l'activité de la cystéine désulphydrase de la Souris pourtant très sensible à la déplétion pyridoxinique (159, 161).

Il en serait de même des agents chélateurs, tel l'isoniazide par un mécanisme plus complexe.

- A l'instar de telles carences acquises, l'altération enzymatique spécifique peut résulter d'une carence congénitale, véritable lésion biochimique du métabolisme intéressé (161) : l'état de "pyridoxino-dépendance" décrit pour la première fois par A. D. Hunt et coll. (163), confirmé par Julien Marie et coll. (164), est particulièrement instructif à cet égard ; d'autant plus qu'il ne s'accompagne ici d'aucune altération du métabolisme du tryptophane susceptible d'être mise en évidence par le dosage de la xanthurénurie, ni d'aucune modification sensible du taux des transaminases sériques ou de l'aminocidurie (165).

Les convulsions présentées par ces enfants seraient dues à l'inhibition élective de la décarboxylation de l'acide glutamique au niveau du système nerveux central et sont prévenues par l'apport de pyridoxine en excès, ce qui laisse volontiers supposer une labilité anormale congénitale de la liaison apoenzyme-pyridoxal phosphate de la décarboxylase, exigeant ainsi pour son activité une quantité vitaminique beaucoup plus importante.

Si D. B. Coursin (72) en envisage l'explication par une anomalie de l'apoenzyme, on peut aussi considérer avec C. R. Scriver (165) l'altération du propre métabolisme de la vitamine B6 dont témoignent la pyridoxinurie et l'oxalurie constatées pour le cas qu'il rapporte, suivant un mécanisme en partie comparable à celui proposé pour le mode d'action de l'INH (49, 64, 159, 161) et des autres hydrazides convulsivants (166-169) ?

- Le problème d'une carence héréditaire est soulevé par Julien Marie dans l'hypothèse d'une enzymopathie génétique qu'il formule devant le caractère apparemment familial de certaines convulsions néonatales (163-165).

Cette hypothèse prend corps avec trois ordres d'observations :

- la découverte d'un test de surcharge en tryptophane nettement positif parmi les membres de 2 ou 3 générations de plusieurs familles amène A. Knapp à conclure à un trouble métabolique génétique auquel il attribue une hérédité dominante (170,171), et qui se trouve normalisé par l'administration temporaire de pyridoxine.

Les dosages biologiques montrent une altération du métabolisme de la vitamine B6 : pyridoxinurie généralement supérieure à celle des sujets normaux, élimination d'acide 4. pyridoxique proportionnellement plus faible ; et confirment l'effet "protecteur" d'un excès de tryptophane (160) contre cette fuite de la pyridoxine sans que la xanthurénurie en soit normalisée pour autant.

Knapp suggère la relation de certains des signes cliniques observés à cette carence en vitamine B6 "essentielle" : anémie, asthme, urticaire et exanthème toxique. L'un des malades testés est porteur d'une rétinopathie athéroscléreuse.

- R. Turpin et coll. (172) notent une altération du métabolisme du tryptophane propre aux mongoliens, dont la particularité réside ici dans l'intégrité de la voie catabolique principale contrôlée par la kynuréninase alors que la 5. hydroxytryptophane décarboxylase se trouve comparativement inhibée, et par conséquent la formation de sérotonine réduite.

Cette modification métabolique différerait du mécanisme de l'idiotie phénylpyruvique par l'inhibition concomitante des autres voies de dégradation du tryptophane (Tableau VII) suggérant à Turpin une suractivité enzymatique de la voie principale, caractéristique de la trisomie 21 ?

Confirmation thérapeutique de l'existence d'une carence en vitamine B6 et de sa relation probable à l'anomalie génétique des mongoliens nous semble apportée par G. Hirtz (173) dans les améliorations nettes, sous pyridoxinothérapie intensive, des retards d'évolution psychique présentés par de tels enfants. Il est intéressant de constater des succès semblables chez des encéphalopathes périnataux, à l'opposé des arriérés mentaux par insuffisance endocrinienne.

- L'obtention de souches microbiennes à constitution génétique spécifiquement liée au métabolisme de la vitamine B6 renforce l'hypothèse de Julien Marie.

A côté de *Saccharomyces carlsbergensis*, le mutant 299 de *Neurospora sitophila* est classiquement utilisé pour le dosage microbiologique de la pyridoxine en raison de sa pyridoxino-dépendance. C'est la souche obtenue par Beadle et Tatum après irradiation par les rayons X.

C. Yanofsky (174) rapporte à une constitution génétique particulière l'inhibition élective de la tryptophane synthétase d'*Escherichia coli* et *Neurospora crassa* suivant la concentration du milieu de culture en tryptophane ou indole.

Il se dégage de l'étude de cette "vitamine du métabolisme des aminoacides" le caractère autant polyvalent qu'indispensable de la présence de la pyridoxine aux carrefours métaboliques les plus importants de notre économie, en particulier celui qu'empruntent obligatoirement toutes les transformations des protides en lipides, en glucides, et des glucides en lipides, voire en protides comme le rappelle J. H. Quastel dans le cas particulier du métabolisme cérébral (175).

Il n'est donc pas surprenant que l'altération du métabolisme de la pyridoxine, quelle qu'en soit la cause ou le mécanisme, se projette en clinique avec un polymorphisme d'autant plus riche qu'on s'attache à la dépister grâce aux tests plus récemment mis au point.

Dans le seul domaine des interrelations pyridoxine-protides, retenons l'influence d'une carence en vitamine B6 sur le taux des anticorps (141, 176) par la réduction des γ globulines, dont l'étude donne cependant lieu à des conclusions variables (177, 178) probablement en rapport avec le mode d'expérimentation suivi. Une constatation semblable peut être invoquée devant la divergence des résultats obtenus pour l'altération du métabolisme des protéines, primaire (179) ou au contraire secondaire (180) à l'atteinte glucido-lipidique chez le Rat carencé.

A l'inverse, un régime hyperprotidique accroît notablement les besoins en pyridoxine comme il fallait s'y attendre ; la disparition de la pyridoxine du sang et l'aggravation de la carence

vitaminique (128), la rapidité d'apparition de l'acrodynie et la sévérité de ses symptômes (181) sont une fonction directe de ce régime qui par ailleurs accroît sensiblement le taux de l'urée sanguine et celui des métabolites azotés dans l'urine des animaux pyridoxino-déficients (177, 182). Chez l'Homme, la surcharge transitoire en alanine souligne la carence en vitamine B6 par l'élévation anormale de l'urémie (43, 44).

Il nous faut conclure avec L. J. Daniel (159) à l'attention que réclame l'interprétation des divers résultats obtenus, d'importantes réductions dans l'activité des enzymes pyridoxiniques pouvant exister sans manifestations physiologiques en raison de leur présence habituellement en large excès dans les tissus, du degré de leur activité variable avec les individus, et de leur spécificité biochimique.

2° - Pyridoxine et métabolisme lipidique

Comme pour les protides, l'action de la pyridoxine se situe au niveau des acides gras sous la forme de réactions enzymatiques comparables à celles que nous venons de voir.

a) Anabolisme

Les acides gras sont les constituants communs et interchangeables des deux catégories de lipides que l'on reconnaît classiquement : lipides de réserve variables, utilisables comme source d'énergie, et lipides cytoplasmiques constants, de constitution complexe et spécifiques des divers tissus de l'organisme.

Ces acides gras font l'objet d'un apport

- soit exogène : les lipides de la ration alimentaire sont absorbés sans que la pyridoxine semble devoir jouer un rôle particulier ;
- soit endogène : la vitamine B6 participe au contraire activement à la biosynthèse des acides gras depuis les deux autres catégories de nutriments, protides et glucides, ou depuis certains de ces acides présents dans l'alimentation.

- La conversion de protides en lipides peut prendre des aspects différents.

Un premier aspect nous ramène d'ailleurs au chapitre précédent avec l'action des transaminases, décarboxylases, ... à coenzyme pyridoxal phosphate, sur les acides aminés dont sont issus les acides α cétoniques constituant la charnière du métabolisme intermédiaire : ainsi la pyridoxine influence-t-elle la production d'acétyl-CoA en dégradant les aminoacides, aussi bien glucoformateurs que cétoènes. Cet acétate actif, en dehors de son intégration dans le cycle de Krebs, constitue la base de l'hélice de Lynen et la source du cholestérol endogène dont on sait qu'il forme 80 % du cholestérol plasmatique (183).

L'expérimentation confirme la nécessité de la présence de pyridoxine pour la synthèse des graisses corporelles de l'animal soumis à un régime comportant 96 % de caséine et dépourvu d'hydrates de carbone (184).

Un second aspect a été mis plus récemment en évidence par R. O. Brady et G. J. Koval (185-187) : le premier stade de la synthèse de la sphingosine est une condensation de type aldol entre la sérine et l'aldéhyde palmitique, dont le mécanisme requiert la présence du pyridoxal phosphate par le jeu d'une base de Schiff classique formée entre ce dernier et l'acide aminé, en présence d'un ion métallique (Mn^{++} ou Ni^{++} si le complexe n'est pas phosphorylé).

Ce mode de condensation est tout à fait comparable à celui qui intervient par réversibilité de l'action d'aldolases (58, notre Tableau VIII - 1°) permettant à la sérine ou la thréonine d'apparaître dans la condensation du glycolle avec les aldéhydes formique ou acétique respectivement.

Pour mieux souligner l'unité des réactions catalysées par la vitamine B6, O. Hoffmann-Ostenhof (188), dans le même groupe des transférases, rapproche des transaminases cet enzyme pyridoxinique assurant le transfert d'éthanolamine de la sérine sur l'aldéhyde palmitique. Il reste cependant à observer l'effet de la pyridoxine sur le métabolisme des sphingolipides.

- La conversion de glucides en lipides répond au même schéma du métabolisme intermédiaire.

Bien que la pyridoxine ne se soit pas encore vue attribuer un rôle précis dans la dégradation des hydrates de carbone en acide pyruvique et qu'elle ne soit pas davantage impliquée dans la décarboxylation oxydative de ce dernier en acétate, il n'en demeure pas moins que sa carence entraîne un arrêt de la synthèse des graisses corporelles par le Rat dont le régime est en majeure partie constitué de sucrose ; l'addition de 20 % de graisses est nécessaire pour corriger partiellement cet effet (189).

S'agit-il de la répercussion sur le métabolisme lipidique d'un trouble énergétique, d'ailleurs mal systématisé, de l'utilisation des hydrates de carbone, comme le suggèrent J. C. Kirschman et J. G. Coniglio (190) ou P. V. Johnston et coll. (191) en s'appuyant sur l'hypothèse formulée par J. R. Beaton et coll. (180) ? Nous reverrons cette notion un peu plus loin.

- La biosynthèse des acides gras à longue chaîne reste un problème d'actualité, et le rôle proposé pour la pyridoxine est l'objet d'un tel imbroglio que nous avons été amené à faire le point de la question devant les conclusions contradictoires des auteurs précédents (190, 191) et celles de P. W. Witten et R. T. Holman (192) qui avaient prévalu jusqu'à une date récente.

Ce sont les travaux expérimentaux sur l'intérêt biologique des acides gras essentiels qui ont permis le développement de la notion d'une relation avec la pyridoxine depuis la connaissance de cette vitamine :

- La première démonstration fut réalisée dès 1936 par T. W. Birch et P. György (193) qui notèrent la synergie d'action entre vitamine B6 et graisses sur l'acrodynie du Rat, en rapportant à l'acide linoléique l'effet d'épargne de la pyridoxine constaté.
- Cette notion est ensuite confirmée et précisée par un certain nombre d'auteurs (194, 195) parmi lesquels F. W. Quackenbush et H. Steenbock (196), G. Medes et D. C. Keller (197), H. Sherman et coll. (198) établissent le parallélisme pyridoxine - indice d'iode des lipides de réserve en esquisant le rapport plus étroit avec l'acide arachidonique malgré quelques résultats apparemment moins affirmatifs (197) et dont certains ne résistent d'ailleurs pas à un examen attentif (199).

- P. W. Witten et R. T. Holman (1952) définissent en 1952 le rôle de la pyridoxine dans la synthèse des acides gras polyinsaturés à partir des acides diéniques ou triéniques présents dans le régime des animaux testés. Ainsi l'acide arachidonique apparaît-il en plus grande quantité lorsque vitamine B6 et acide linoléique sont administrés simultanément.

Il fallait des études enzymologiques pour élucider le mécanisme d'action de la pyridoxine ainsi mis en évidence. Deux problèmes ont été étudiés parallèlement et indépendamment :

- L'équipe française sous la conduite de Mlle E. Le Breton s'attache, de 1947 à 1949, à déterminer les caractéristiques de la désaturase des acides gras supérieurs catalysant la formation d'acides monoinsaturés depuis leurs analogues saturés (200-203) : la pyridoxine se voit attribuer un rôle de codéshydrogénase dans la désaturation des acides gras en C₁₆ et C₁₈.

Cette participation de la vitamine B6 n'est toutefois pas à l'abri de critiques :

- elle n'est pas spécifique
 - son action est moins régulière et moins rapide que celle de la vitamine PP
 - les recherches ultérieures (204-206) ne la mentionnent plus
 - la pyridoxine n'est pas connue pour entrer dans la constitution habituelle des déshydrogénases
 - les investigations récentes sur la même désaturation des acides gras en 9-10 n'ont pas confirmé ces premières données, du moins chez la levure utilisée (207) ; encore faut-il remarquer avec J. F. Mead (208) qu'il peut exister un mécanisme différent chez les Mammifères.
- La biosynthèse plus particulière des acides gras polyinsaturés a retenu l'attention des chercheurs d'Allemagne et des Etats-Unis, qui se sont appliqués à élucider le mécanisme de la formation de l'acide arachidonique depuis l'acide linoléique (209).

Si l'équipe dirigée par J. F. Mead réussit à percer le mystère de cette conversion en établissant les stades intermédiaires triéniques, du moins accepte-t-elle sans plus de précisions, tout au long de ses travaux (210-212, 208), la notion précédente de la déshydrogénation pyridoxino-dépendante. Il est vrai que les expérimentations nutritionnelles avaient jusque là donné l'habitude de rapporter l'élévation du degré d'insaturation à la présence de la vitamine B6, comme l'avaient établi Witten et Holman.

- C'est ainsi que les diverses revues traitant du métabolisme des acides gras polyéthéniques (75, 213, 214) ont divulgué, sur la foi des travaux de Mead par ailleurs remarquables, une fonction enzymatique de la pyridoxine que R. E. Olson semble le premier à avoir mise en doute (209).

Pour cet auteur, en effet, le rôle précis de la pyridoxine dans la conversion linoléate $\rightarrow$ arachidonate n'est pas clair et les réactions "du type B6" ne sont pas apparentes dans la démonstration de P. W. Witten et R. T. Holman (192). Olson donne même l'impression d'écarter la pyridoxine de ce mécanisme en s'appuyant sur l'analyse de P. Hele (215) qui passe en revue les systèmes enzymatiques connus de synthèse des acides gras, sans que ne figure le pyridoxal phosphate au nombre des cofacteurs requis.

J. W. Cornforth n'en mentionne pas davantage l'existence dans la revue détaillée qu'il fait de son côté (216). Du moins produit-il les arguments de la dynamique électrique des réactions de condensation assurant l'extension de la chaîne carbonée par l'intermédiaire d'un thiolacétyl enzyme; ces arguments évoquent par certains côtés ceux développés par E. E. Snell pour les inter-réactions pyridoxine-acides aminés (58).

- La preuve de la participation de la vitamine B6 est néanmoins fournie en 1960 par S. J. Wakil et ses collaborateurs (217-219) avec la découverte d'un système de synthèse des acides gras à longue chaîne limité aux mitochondries de la cellule.

On peut résumer les données actuelles de la façon suivante :

Trois modes de synthèse des acides gras, au moins, se répartissent inégalement dans les êtres vivants, tant du point de vue topographique que métabolique :

- un système non mitochondrial, paraissant le principal, qui réclamerait la biotine parmi les coenzymes nécessaires et comprendrait le stade obligatoire de l'acide malonique avant d'assurer la synthèse des acides palmitique ou stéarique (220) ;
- la réversibilité du processus de la β oxydation, pour lequel aucune évidence n'a été jusqu'à présent apportée d'une participation de la pyridoxine ;
- le système mitochondrial découvert par S. J. Wakil dans le foie du Rat et retrouvé chez le Boeuf, le Pigeon, conditionnant l'anabolisme de l'acide stéarique depuis le palmityl-CoA et l'acétyl-CoA sous l'effet d'enzymes dont le pyridoxal phosphate serait l'un des cofacteurs indispensables.

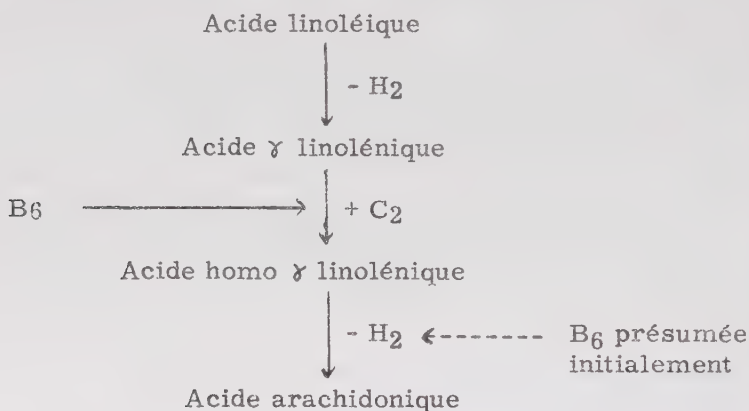
Ce dernier mode de synthèse comporte toute une chaîne de réactions couplées, dont la première est une condensation de l'acide gras en C16 avec un fragment dicarboné acétate pour donner un acide en C18. L'intervention de la vitamine B6 est schématisée dans le Tableau VIII qu'il est nécessaire de comparer aux précédents III et VI pour mieux voir apparaître l'unité des réactions si particulières à la pyridoxine. Retenons de l'hypothèse de Wakil :

- la formation d'une base de Schiff intermédiaire,
- la charge électronégative favorisant la condensation,
- la régénération terminale de la molécule pyridoxinique ;
- la similitude avec la condensation de type anhydride, bien établie pour la synthèse de l'hémoglobine (57, 58), est un argument supplémentaire en faveur du rôle de la pyridoxine dans l'anabolisme des acides gras, que l'on peut de surcroît assimiler à un transfert d'acétate dans le cadre des transférases de O. Hoffmann-Ostenhof (188).

Bien qu'il faille observer une certaine prudence devant l'évolution des recherches en cours, on peut néanmoins noter que le pyridoxal phosphate ne rentre dans la constitution d'aucune déshydrogénase impliquée dans une telle chaîne de réactions, à l'inverse des pyridine nucléotides qui s'y trouvent dans leur fonction normale. Les constatations initiales de Mlle E. Le Breton et ses collaborateurs sont d'interprétation encore plus problématique quand on

aura fait remarquer que leur désaturase des acides gras s'incorpore à un système extramitochondrial (205) à l'opposé du système intramitochondrial de Wakil. Il est souhaitable que la poursuite des recherches enzymologiques puisse apporter un jugement rigoureux dans ce domaine.

Quoi qu'il en soit, considérons avec ce dernier que la pyridoxine catalyse la condensation responsable de l'allongement de la chaîne des acides gras saturés, spécifiquement à moyenne et longue chaîne, et sous la forme de leurs dérivés acyl-CoA. Il faut souligner que seule l'extension de ce raisonnement, après confrontation des résultats de J. F. Mead, permet jusqu'à présent de supporter la démonstration de P. W. Witten et R. T. Holman (192) selon le schéma suivant :



Ce schéma tient également compte des confirmations de la préséance de la condensation dans la conversion de l'acide γ linolénique en arachidonique (209, 221).

Dès lors, quel crédit réserver aux conclusions contradictoires des études nutritionnelles récemment effectuées (190, 191, 222, 223) ?

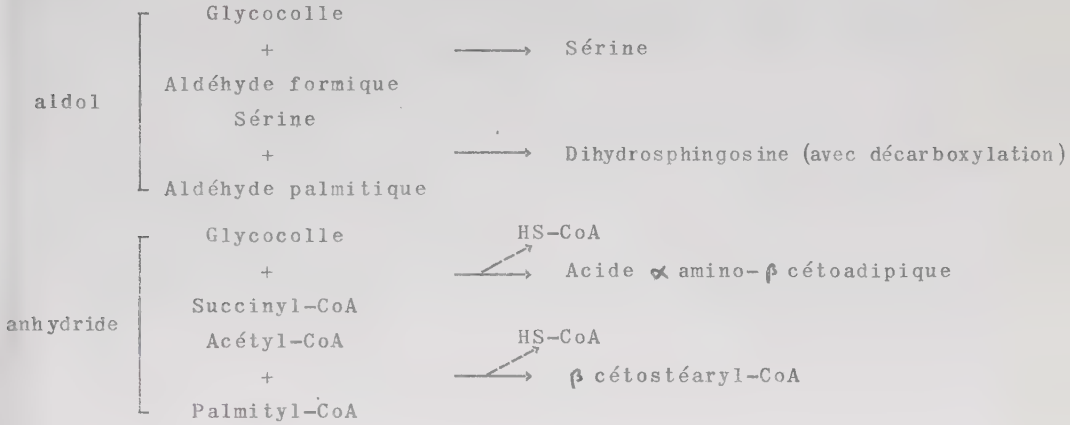
Avant d'analyser séparément chacune d'elles, il faut prendre soin de garder présentes à l'esprit les considérations suivantes :

- participation de la pyridoxine à l'anabolisme des acides gras aussi bien saturés que non saturés

Tableau VIII

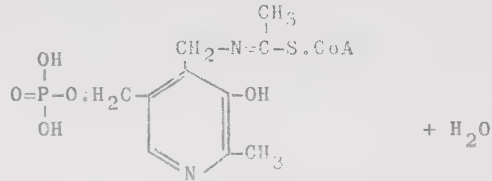
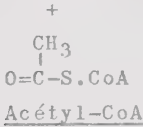
La Vitamine B₆ dans les réactions de Condensation

1° Représentation des principales condensations :



2° Formation de base de Schiff en présence d'un ion métallique :

Phosphate de pyridoxamine

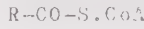
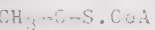


3° Ce schéma s'inscrit dans le processus des 2 réactions couplées :

Acétyl-CoA en C₂

Acyl-CoA en C₁₆

Acyl-CoA en C₁₈



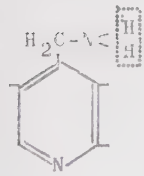
+

- H₂O →

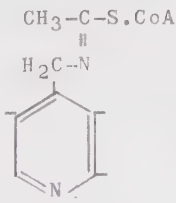
+

+ H₂O →

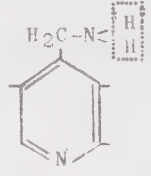
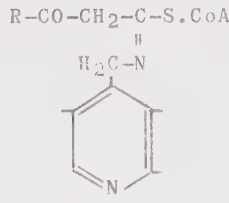
+



Pyridoxamine



Base de Schiff, condensée avec l'acyl-CoA (élimination de HS-CoA)



Pyridoxamine

- métabolisation préférentielle de ces derniers (224) dont la déficience modifie le substratum de l'action de la pyridoxine
- action propre de ces acides essentiels qu'il est bon de ne pas confondre avec celle de la vitamine B6 à certains stades du métabolisme général
- enfin, activité biologique variable selon l'acide gras polyinsaturé considéré.

Dans ces conditions, il nous faut reconnaître que les travaux précités ne résistent pas toujours à un examen plus attentif :

- déjà G. Medes et coll. (199) avaient avancé en 1951 l'absence d'action particulière de la vitamine B6 sur la production ou la conservation des acides gras polyéthéniques.

Pour ne relever que cet aspect de leurs résultats, le rôle de la pyridoxine nous semble probant :

- dans la seule carence linoléique chez le Rat par ailleurs nourri ad libitum, la teneur en acides tétraéniques ne diminue que d'environ 5 fois par rapport à sa valeur initiale quand celle des diéniques se réduit de près de 30 fois pour la même sévérité de l'atteinte carencielle ;
- alors que la carence en pyridoxine provoque proportionnellement la même chute des acides tétraéniques et diéniques, comparé aux animaux témoins soumis à une restriction calorique identique. L'addition ultérieure de vitamine B6 restaure parallèlement ces teneurs ;
- la privation de thiamine n'affecte pas plus le taux de ces tétraéniques que la carence légère en acide linoléique.
- une objection semblable est formulée par J. C. Kirschman et J. G. Coniglio (190) qui reconnaissent toutefois à la pyridoxine un rôle général sur le métabolisme des acides gras autant saturés que mono- ou polyinsaturés.

Le dépouillement de leurs résultats nous suggère une interprétation un peu plus nuancée :

- l'épreuve à l'acide linoléique marqué fait apparaître dans le foie du Rat pyridoxino-carencé une intensité de la radioactivité des acides gras totaux moindre, particulièrement réduite au niveau des acides tétra-éniques ;
- en même temps que le taux d'oxydation en CO_2 comparativement plus élevé peut signifier un défaut d'épargne du linoléate administré, ce qui sous cette forme nous ramène aux remarques précédentes.

Relevons en outre que la composition des régimes dans les trois séries d'expériences réalisées n'est pas identique à celle établie par P. W. Witten et R. T. Holman pour leurs essais (192).

- Le mode expérimental suivi par P. V. Johnston et coll. (191) est également différent en ce sens qu'il apporte 10 % d'huile de Maïs dans la nourriture des animaux testés.

Or ce procédé est connu pour modifier sensiblement les résultats d'expérience dont l'interprétation devient moins significative. C'est la propre conclusion des auteurs qui reconnaissent cependant une différence de certaines valeurs étudiées entre animaux carencés et témoins sans pouvoir l'expliquer autrement que par l'effet d'un trouble énergétique primaire du métabolisme des glucides et des protides.

On retrouve néanmoins l'effet de la synergie pyridoxine-acides essentiels dans le plus long délai d'installation d'une carence sévère, compte tenu du fait que les Rattes utilisées sont plus résistantes que les mâles à la déficience en pyridoxine (225).

- Une remarque similaire est opposable aux conclusions de M. A. Williams et ses collaborateurs qui précisément, dans une série de travaux consacrés à la carence expérimentale en pyridoxine (222 et 223, 226 et 227), discutent de l'incidence des techniques d'étude sur la valeur des résultats obtenus.

Sont ainsi des sources de divergences :

- le choix des animaux, tant du point de vue de leur race que de leur âge et de leur sexe

- la composition nutritionnelle et calorique du régime auquel ils sont mis
- le mode d'instauration de la carence en vitamine B6, sur lequel nous avons déjà insisté dans le chapitre consacré au métabolisme des protides
- la technique du prélèvement et surtout de l'analyse des divers constituants étudiés
- le mode d'expression des résultats.

Nous restons perplexes devant la variabilité de l'une ou plusieurs de ces caractéristiques suivant les auteurs que nous avons passés en revue. Il ne nous est pas possible de déterminer avec certitude la méthode expérimentale qui ne mette en cause que la seule carence en pyridoxine, à l'exclusion d'autres facteurs métaboliques susceptibles d'interférer avec les effets que l'on se propose d'analyser.

- Dans le cas particulier de la divergence des résultats notée par M. A. Williams et I. Hincenbergs (222), trois objections supplémentaires sont à formuler.

La déficience pyridoxinique instituée déjà chez la mère avant sevrage ne semble pas plus aigüe que celle habituellement pratiquée, et n'a rien de comparable avec la carence obtenue par l'emploi d'inhibiteurs tels que les hydrazides (166). On rappellera de plus l'imprégnation vitaminique B6 propre au nourrisson (86, 87).

La durée de supplémentation en arachidonate (6 jours !) n'a rien de commun avec les 6 à 8 semaines de l'observation de Witten et Holman qui prennent le soin de noter la normalisation de l'acrodynie après un délai de 7 semaines lorsque l'acide linoléique est administré seul, délai écourté de 3 semaines en présence de pyridoxine. L'expérimentation de Williams et Hincenbergs ne comporte pas de terme de comparaison à cet égard.

Le seul test curatif de l'acrodynie par l'arachidonate soulève le problème de l'équivalence biologique des acides linoléique et arachidonique. De la bibliographie consultée, il ne ressort pas une plus grande activité de ce dernier sur la dermatose du Rat (228) alors qu'elle ne semble démontrée sur l'efficience nutritionnelle du régime et le gain de poids correspondant que chez le mâle (229). L'efficacité des acides gras essentiels sur l'acrodynie n'est pas réellement proportionnelle au degré de leur insaturation, et l'acide linoléique a toujours été considéré comme le plus actif (195), justifiant son emploi par la quasi-unanimité des auteurs.

- Plus remarquable est le rôle de facteur synergique joué par l'acide linoléique lorsqu'il est associé aux autres acides polyéthéniques (229), de sorte qu'on est en droit de se demander dans quelle mesure son activité biologique et sa conversion biochimique en acide arachidonique ne sont pas deux phénomènes parallèles relativement indépendants ?

Un argument validant cette hypothèse nous paraît fourni par les recherches de M. A. Williams et G. E. Scheier (223) qui mettent en évidence, après la même période test de 6 jours comparativement défavorable (222), l'absence de modification de la capacité de rétention de l'acide arachidonique administré par le foie des Rats quand la perte de poids de cet organe atteste la carence en pyridoxine, parallèlement à celle du poids du corps. Seule la supplémentation vitaminique normalise ces valeurs.

Dans une autre expérimentation, la concentration en arachidonate diminue sans qu'apparaissent de symptômes cutanés chez le Rat lipido-carencé dont la courbe de poids reste cependant assurée par une dose de 50 γ de vitamine B6 donnée quotidiennement pendant 3 semaines.

De nouvelles investigations sont toutefois nécessaires qui se proposeront de vérifier l'exactitude de cette opinion, les résultats de ces derniers auteurs étant par ailleurs conformes aux notions adoptées dans notre présente analyse.

Résumons : en dépit de certaines notions sur lesquelles ils attirent l'attention, aucun des contradicteurs de l'observation princeps de Witten et Holman ne réussit à emporter la conviction que la pyridoxine n'est pas directement impliquée dans le métabolisme des lipides ni plus spécialement l'anabolisme des acides gras.

La pauvreté actuelle des certitudes enzymologiques n'empêche pas de considérer, avec la même prudence que Witten et Holman ont soulignée dans l'affirmation de leurs résultats, que la pyridoxine participe à la biosynthèse des acides gras à longue chaîne, et parmi eux les acides polyéthéniques, en catalysant les réactions de condensation indispensables à l'allongement de leur chaîne.

Cette fonction enzymatique est rendue vraisemblable par la similitude qu'elle présente avec d'autres mécanismes bien établis et pour lesquels il existe une remarquable unité du mode réactionnel, propre à la vitamine B6 (Tableaux III, VI, VIII).

Il ne faut toutefois pas s'attendre à des manifestations métaboliques ou pathologiques aussi nettes que dans le cas des protides, d'autres systèmes enzymatiques étant susceptibles de remplir la même fonction sans que la pyridoxine n'y soit visiblement impliquée.

Le métabolisme lipidique est trop complexe pour exclure que des recherches ultérieures ne puissent venir modifier la conception actuelle du rôle de la vitamine B6 que nous empruntons à P. W. Witten et R. T. Holman d'une part, S. J. Wakil de l'autre.

b) Catabolisme

Une certaine confusion apparaît également dans ce domaine quand H. J. Deuel (195) évoque la participation de la pyridoxine au processus de déshydrogénation que comporte la β oxydation des acides gras saturés.

Dans le souci d'une vue synthétique de la question, il rapproche les observations de Mlle E. Le Breton et ses collaborateurs (200-203) du mécanisme de la β oxydation ; nous venons de voir la critique opposable au rôle attribué à la pyridoxine par les premières, et la seconde ne requiert pour ses codéshydrogénases que les vitamines B2 et PP, de l'avis unanime des auteurs consultés.

Si J. F. Mead (208) prend soin de souligner la distinction entre la désaturase de Mlle E. Le Breton et l'acyl déshydrogénase normalement impliquée, S. J. Wakil laisse cependant planer un doute lorsqu'il fait jouer au pyridoxal phosphate le rôle jusqu'ici reconnu à une β cétoacyl thiolase dans son hypothèse de la synthèse des acides gras à longue chaîne (219). Or, cette thiolase remplirait la fonction enzymatique ultime dans la série des processus dégradant les acides gras en acétyl-CoA terminal.

L'oxydation des acides polyéthéniques se ferait suivant un mécanisme comparable pour lequel W. S. Lynn et R. H. Brown (224) ne mentionnent pas davantage la vitamine B6.

Parallèlement, P. G. Tulpule et V. N. Patwardhan (230) confirment l'absence d'effet de la carence en pyridoxine sur l'activité des déshydrogénases des acides gras. Avant de constater une fois de plus la synergie que la vitamine B6 montre à l'égard des acides essentiels en complétant l'efficacité du linoléate administré pour ramener à la normale l'activité enzymatique dans le foie du Rat lipido-carencé (231), il y a lieu de relever le désaccord exprimé dans le résumé de ces auteurs avec une partie de leurs propres résultats.

C'est ainsi que :

- La conclusion de la relation de la pyridoxine à l'activité de la glutamique déshydrogénase est très incertaine, car :
 - La marge des valeurs obtenues chez les animaux pyridoxino-carencés se superpose à celle rapportée pour les témoins, avec un écart des moyennes analogue à la réduction de 10 % notée pour l'oxydation du butyrate et du caproate.
 - Le nombre beaucoup plus restreint de Rats carencés, 12 comparé aux 28 témoins, peut suffire à expliquer la différence des valeurs moyennes de l'activité enzymatique testée.
- Cette activité, connue pour être sous la dépendance de la nicotineamide, n'est pas influencée par la carence en vitamine B6 instaurée par d'autres auteurs (232).
- Secondairement, le texte traitant du butyrate se rapporte de toute évidence au caproate, mais il faut convenir que dans la même disproportion du nombre des animaux carencés et de contrôle, les auteurs auraient dû conclure à une réponse enzymatique similaire, particulièrement déprimée par la carence en graisses.

Le plus apparent est de reconnaître la présence indispensable de la pyridoxine à l'efficacité de l'acide linoléique, comme P. G. Tulpule et J. N. Williams l'ont fait eux-mêmes par la suite (231).

C'est vraisemblablement sous le même jour qu'il faut juger la réduction du taux d'oxydation du butyrate annoncée par C. W. Carter et P. J. R. Phizackerley (189) dans la déficience en vitamine B6 du Rat mis à un régime également pauvre en graisse, ou son augmentation rapportée par H. Sherman (194) après supplémentation en pyridoxine ?

Trois domaines méritent une attention

particulière :

c) le métabolisme des acides gras essentiels est certainement l'un de ceux qui suscitent le plus de recherches à l'heure actuelle.

Ses relations avec la pathogénie de l'athérosclérose ont fait l'objet d'un certain nombre de revues parmi lesquelles I. H. Page (233) souligne le "turn over" des lipides plasmatiques dans une importante analyse biochimique où la pyridoxine ne trouve pas sa place, F. Tayeau (213) réunit les données biologiques et C. Mikol (214) précise le rôle des acides polyéthéniques dans le métabolisme général.

Mikol rapporte en particulier l'opinion de Davies pour qui le pouvoir tensio-actif anionique des acides gras non saturés s'élève par l'administration de pyridoxine parallèlement au nombre de doubles liaisons, si bien que leur carence entraînerait une diminution des charges électriques des particules plasmatiques, d'où perte de stabilité du système dispersé et tendance à l'aggrégation ainsi qu'aux dépôts sur la paroi vasculaire.

La constatation par Sinclair d'un empilement des hématies du Rat doublement carencé en pyridoxine et acides gras essentiels supporte volontiers cette hypothèse, que W. S. Lynn et R. H. Brown (224) expriment d'une autre façon quand ils démontrent l'accroissement de l'oxydation de l'acide linoléique chez l'animal nourri par un régime riche en graisses : les acides essentiels plus facilement métabolisés que leurs analogues saturés clarifient le sang à un rythme plus rapide.

Nous voulons rappeler le rôle de la vitamine B6 dans ce métabolisme des acides gras essentiels tel qu'il est généralement admis à la suite des travaux de R. T. Holman (192, 234), en insistant sur le fait que le couplage des réactions de condensation et déshydrogénation au cours de leur interconversion permet de considérer le parallélisme de l'action de la pyridoxine avec le degré d'insaturation de ces acides, les pyridine nucléotides n'étant exclus d'aucune expérimentation.

Chez l'animal, le dépôt des acides polyéniques est influencé par la carence en pyridoxine qui entraîne une diminution des graisses de réserve dont le pourcentage d'arachidonate est proportionnellement plus élevé (194, 198), alors que l'indice d'iodure des lipides hépatiques s'abaisse (230) avec le taux des acides polyéniques et de la vitaminie tissulaire (232) ; il en est de même des lipides sériques (235, 236) alors que la composition du tissu artériel est parallèlement peu affectée (236). L'administration de pyridoxine au Rat carencé en linoléate augmente le contenu de ses tissus en acides gras totaux dont les acides triéniques (197, 223), montrant par là que le système enzymatique utilise l'acide oléique en l'absence de ses substrats naturels linoléique et linolénique, pour produire un acide triénique d'ailleurs inefficace sur les symptômes de la carence en graisse (214).

Expérimentant sur le Poulet, H. Dam et coll. (237) confirment ces notions : l'incorporation de 10 % d'huile d'Arachide au régime de base ramène à la normale les valeurs respectives des acides polyinsaturés en rétablissant ces substrats.

La pyridoxine préside à l'utilisation de ces acides gras : l'acide linoléique à dose subcurative devient curatif de l'acrodynie du Rat par l'addition de vitamine B6 (238), dont la présence est également indispensable à l'efficacité du linoléate pour ramener à la normale l'activité enzymatique hépatique des animaux carencés en graisse (230, 231). Par leur plus grande activité métabolique, les acides insaturés à longue chaîne sont plus rapidement oxydés que leurs analogues saturés (224) et voient de ce fait leur carence survenir plus vite si le taux de leur synthèse se trouve limité par une déficience en pyridoxine (128).

Un autre aspect est l'épargne de la vitamine B6 par les acides essentiels comme l'avaient initialement noté T.W. Birch et P. György (193) : leur administration retarde l'apparition de l'acrodynie du Rat, ou du moins en prévient la sévérité au cours d'une double carence en graisse et pyridoxine (225) ; elle en améliore les symptômes mais vitamine B6 et acides essentiels seraient nécessaires à sa guérison complète (193, 194), bien qu'on ait signalé la cure totale par le seul linoléate (238) alors administré beaucoup plus longtemps (192) et en dehors de toute efficacité sur l'évolution mortelle de l'avitaminose B6 (195). Leur carence relative résultant soit d'une utilisation métabolique accrue ou d'une limitation de l'apport fait apparaître un accroissement du métabolisme de la pyridoxine (226) et par suite en augmente les besoins ; tel est le cas des régimes riches en acides gras saturés.

Cette synergie pyridoxine-acides gras essentiels que nous avons constamment soulignée au travers d'observations généralement concordantes se complète de l'effet du rancissement des graisses qui détruirait par oxydation aussi bien la vitamine B6 que l'acide linoléique (195). Terminons en notant que le jeûne produit un effet comparable à la privation de ces éléments (196).

Chez l'Homme, J. F. Mueller et coll. (239) trouvent des résultats comparables mais inconstants chez les 7 sujets soumis à un régime carencé par l'ingestion de désoxyypyridoxine :

- 6 sujets présentent des signes cliniques typiques d'avitaminose B6 ;
- 3 seulement voient leur taux sanguin d'acides gras polyéthéniques diminuer, d'ailleurs parallèlement dans le sérum et les hématies malgré une répartition différente ;
- une épreuve de charge en acide linoléique fait apparaître une élévation immédiate du taux sérique des acides diéniques dont la répercussion sur celui des acides insaturés supérieurs n'est que minime chez l'individu normal ; la carence en pyridoxine n'altérerait pas significativement cette réponse.

Ces constatations ne suffisent toutefois pas à écarter la participation de la pyridoxine à l'interconversion des acides essentiels chez l'Homme, d'autant plus que les auteurs lui reconnaissent un rôle plus général dans la synthèse des acides gras et qu'ils estiment sa présence indispensable au maintien des taux sériques des acides polyéthéniques. L'article résumant leur expérience n'en rapporte malheureusement pas les conditions ni les résultats détaillés.

d) Le métabolisme du cholestérol a été récemment étudié à l'aide de radioisotopes chez le Rat normal et carencé en pyridoxine (240).

Alors que cette carence poursuivie 2 mois est marquée par l'existence d'une acrodynie, le retard de croissance et la réduction manifeste du poids total de l'animal, la diminution parallèle du poids de son foie, l'abaissement moindre mais certain du taux hépatique du cholestérol, la cholestérogenèse s'accroît considérablement aux dépens du seul acétate quand la même biosynthèse à

partir de l'acide mévalonique n'est pas affectée. L'absence de variation dans le taux de dégradation du cholestérol en acides biliaires fait exclure l'augmentation de son catabolisme et suggérer à S. N. Shah et coll. l'altération isolée de l'utilisation de l'acétate par l'effet d'une différence de besoins énergétiques entre les animaux carencés et les témoins : la privation de pyridoxine entraîne par la diminution du taux de sa croissance une réduction des besoins du Rat et par conséquent un excès d'acétate issu du catabolisme glucido-lipidique, dont on sait qu'il est alors facilement incorporable dans la molécule du cholestérol (213).

Cette démonstration élégante trouve sa confirmation dans l'expérience inverse : l'injection de pyridoxine à l'animal ainsi carencé normalise la cholestérogenèse depuis l'acétate en même temps que la croissance reprend.

C'est donc par une action tout à fait indirecte de la pyridoxine sur le métabolisme du cholestérol que l'hypothèse de H. A. Schroeder (77) prend un regain d'intérêt avec le déséquilibre nutritionnel d'une faible teneur en vitamine B6 en regard du fort pourcentage des hydrates de carbone et des graisses saturées dans l'alimentation de l'Américain moyen. La même explication répondrait à l'athérosclérose des gros mangeurs et son amélioration par un régime pauvre en graisses, comme à la production de l'athéromatose du Lapin auquel on administre de fortes doses d'huile d'Olive (213). Faute de catabolisme accru, le cholestérol endogène ainsi formé ne peut en effet donner lieu qu'à l'augmentation de son dépôt, au niveau de l'arbre vasculaire en particulier.

Face à cette étude au C^{14} , les expérimentations nutritionnelles apportent des résultats moins convaincants qu'il est nécessaire de sérier suivant les aspects étudiés.

Première confirmation, le catabolisme du cholestérol n'est pas accru par la carence en pyridoxine :

- son excrétion biliaire n'est pas sensiblement affectée (235, 236) malgré la modification des proportions respectives des acides tauro- et glyco-conjugués sous l'effet de la déficience en vitamine B6 (241) ;
- la sécrétion des corticostéroïdes reste pratiquement identique ou même diminuerait, suivant les auteurs (92).

Il est intéressant de souligner que la carence en acide nicotinique, induite par la perturbation du métabolisme du tryptophane en l'absence de pyridoxine, conjugue ses effets avec cette dernière par la dépression de l'oxydation catabolique du cholestérol (242).

La teneur du foie en cholestérol n'est pas modifiée (189, 223, 226, 237) ou alors réduite (226, 235, 243) selon le mode expérimental choisi pour l'étude de la carence en pyridoxine.

Son taux plasmatique a fait l'objet de recherches sur différentes espèces animales ainsi que chez l'Homme, et la compréhension des résultats obtenus doit s'aider de la connaissance de l'influence essentielle du régime alimentaire sur la cholestérolémie qui varie en fonction directe de l'apport de graisses saturées ou de l'incorporation artificielle de cholestérol à la ration des animaux, dont on sait qu'elle en réduit la biogenèse hépatique.

Ainsi :

- W. Mac Farland (244) ne trouve pas d'action de la vitamine B6 sur l'hypercholestérolémie du Poulet ainsi provoquée, alors que sa carence en élève la valeur et se manifeste déjà par elle-même (237) ;
- dans des conditions semblables, l'administration de pyridoxine au Lapin n'a d'effet hypocholestérolémiant qu'à forte dose (245), comme on le constate sur l'animal laissé à un régime normal (246) mais cet effet est transitoire et non renouvelable par l'injection vitaminique même à dose supérieure (246) ;
- chez le Rat, la carence en pyridoxine entraîne une hypocholestérolémie relativement à l'animal surchargé (243) au contraire de l'hypercholestérolémie lorsque le régime est normal et la déplétion vitaminique soutenue par l'emploi de sulfaguanidine (235, 236) ! La durée des expérimentations correspondantes est d'ailleurs différente ;
- le Singe voit son taux sanguin de cholestérol soumis à la même contradiction : la carence en pyridoxine, sans effet appréciable tant que l'animal est laissé à une diète pauvre en graisses (247, 248), l'élève entre les mains de L. D. Greenberg et J. F. Rinehart (248) quand G. A. Emerson

et coll. (249) obtiennent un résultat identique par la supplémentation en vitamine B6 ! De ces observations ressort beaucoup plus le rôle des graisses composant le régime, tant par leur qualité que leur quantité (250), et l'impossibilité pour la pyridoxine de manifester une action de longue durée qui ne soit influencée par les fluctuations spontanées de la cholestérolémie (248, 251).

C'est par cette conclusion que nous terminerons la revue des dosages pratiqués chez l'Homme où l'administration de désoxypyridoxine ne met pas en évidence de modification valable de la cholestérolémie (43, 44, 239) ; la pyridoxinothérapie intensive à 400 mg par jour n'apporte qu'une atténuation inconstante, minime et temporaire (252), comparé à l'amplitude et au rythme des variations spontanées rapportées pour le sujet normal (253) ou hypercholestérolémique (254-256), interdisant pratiquement d'attacher une valeur significative à toute modification qui ne dépasse pas 20 % dans un sens ou un autre, tout comme chez le Singe (251).

Outre l'existence d'une labilité individuelle, J. E. Peterson et coll. (253) mettent l'accent sur les oscillations horaires de la cholestérolémie qui en complètent les rythmes quotidien, hebdomadaire mensuel, voire annuel notés par ailleurs. Leur amplitude est généralement d'autant plus grande que le sujet est hypercholestérolémique, ce que soulignent en détail S. Segall et A. H. Neufeld (255) bien que leurs résultats soient inutilisables sous la forme du tableau I qu'ils publient, où sont réunies plusieurs causes d'erreur :

- échelonnement des mesures insuffisant pour apprécier les variations sur une assez longue durée
- classement injustifié de la même référence chronologique dans plusieurs des périodes d'observation, faussant ainsi la moyenne propre à chacune d'elles
- non superposition des périodes de dosage pour la cholestérolémie et pour l'évaluation du rapport cholestérol/phospholipides
- mode de calcul du pourcentage de fluctuation critiquable tant par le choix de la valeur de référence que par l'expression du résultat, double de la déviation standard habituellement indiquée
- confusion possible même de la date des examens ?

R. Perkins et coll. (256) confirment ces deux notions de la variation spontanée de la cholestérolémie, d'ampleur individuelle et de l'importance primordiale de la composition du régime en lipides, quand ils observent l'effet d'huiles végétales ajoutées à l'alimentation usuelle de sujets jeunes et bien-portants ou de malades hypercholestérolémiques. L'hypothèse, abordée dans leur discussion

d'une baisse de la cholestérolémie sous l'action de la seule pyridoxine associée à ces huiles ne peut être retenue, cet effet étant le plus marqué avec l'émulsion qui en contient le moins.

Il n'est pas jusqu'à l'origine alimentaire des glucides qui n'exerce une influence sur le taux sérique du cholestérol (257).

Le tissu artériel, étudié au niveau de l'aorte de Poulets pyridoxino-carencés, montre un plus grand dépôt de cholestérol quelle que soit la composition de la diète (237), mais l'administration de pyridoxine au Poulet rendu athéroscléreux ne réussit pas à en prévenir le dépôt dans la paroi vasculaire malgré l'effet par ailleurs favorable sur ses éléments tissulaires (258).

A. Goswami et D. P. Sadhu (236) retrouvent chez le Rat pyridoxino-carencé le même accroissement du cholestérol que chez le Poulet (237), parallèlement à l'élévation de son taux sanguin, ce qui fait suggérer à ces auteurs une possible mobilisation du cholestérol hépatique ? Mais il reste à démontrer pour le tissu artériel la possibilité de biosynthèse in situ de ce corps par le même mécanisme d'incorporation de l'acétate en excès que S. N. Shah et coll. (240) ont observé dans le foie.

Dans les mêmes conditions, le coeur est cependant appauvri en cholestérol (237).

En conclusion, il est difficile de présumer de l'effet de la pyridoxine sur le métabolisme du cholestérol chez le sujet athéroscléreux, autant par son action très indirecte, quoique intéressante à retenir, que par l'infidélité du reflet de ce métabolisme que constitue le dosage de la cholestérolémie pourtant classiquement effectué.

e) Une action lipotrope a été dans le même temps proposée pour la pyridoxine et décriée.

L'infiltration graisseuse du foie a été reconnue dès 1937 par J. Muus et coll. (259) dans une étude comparative des déficiences vitaminiques B2 et B6 instaurées chez le Rat pendant 8 semaines.

N. Halliday (260) note, à la nécropsie de Rats pyridoxino-carencés, l'existence d'un foie jaune hypertrophique, "indice de dégénérescence graisseuse", que P. J. Fouts et coll. (261) observent de leur côté sur un Chien.

Les études anatomo-pathologiques poursuivies chez le Rat (262, 263), le Porc (264), le Chien (265) et le Singe (266-269, 249) confirment l'installation, au cours de la carence en pyridoxine, d'une surcharge lipidique initialement centrilobulaire et accompagnée d'une vacuolisation des cellules plus ou moins marquée, puis massive avec la durée de la carence pour évoluer parfois vers la fibrose et même la cirrhose caractérisée. L'administration de pyridoxine prévient la stéatose hépatique (263, 264), du moins lorsqu'elle est donnée à dose suffisante (249) et à un stade de l'évolution encore réversible (262).

Seuls, H. W. Deane et J. H. Shaw (270) n'ont pas retrouvé cette infiltration graisseuse dans le foie du Rat : conditions expérimentales différentes, en particulier dans la composition des régimes de base (263, 271) ? effet possible de la stimulation transitoire du cortex surrénal dont témoigne la concentration hépatique en glycogène ?

Parallèlement, le dosage chimique des lipides hépatiques avait amené E. W. Mac Henry et G. Gavin (184) à conclure à l'action lipotrope de la pyridoxine dans des conditions précises, à savoir l'exclusion des hydrates de carbone du régime : sa carence entraîne après une période de 5 à 8 semaines une élévation de la teneur du foie en lipides alors que l'animal voit fondre ses graisses de réserve et que la choline est elle-même inefficace ; l'apport de vitamine B6 normalise ces proportions.

Cette action lipotrope particulière à la pyridoxine apparaissait déjà dans la précédente expérience (272) où sa supplémentation réduit le taux des acides gras hépatiques, qu'elle soit seule ou associée à la choline ; l'exclusion des sucres de la ration alimentaire ne constitue qu'un procédé pour mieux démasquer l'effet de la pyridoxine en présence d'autres vitamines et spécialement la thiamine dont on sait depuis P. György (1) l'antagonisme avec la vitamine B6. C'est probablement pour une raison similaire que J. C. Forbes (273) ne peut mettre cet effet en évidence alors qu'il est retrouvé dans diverses expérimentations (274-276, 190, 226) mais susceptible d'être perturbé par la supplémentation artificielle en cholestérol alimentaire (226, 243).

Nous ne pouvons suivre C. W. Carter et P. J. R. Phizackerley (189) dans la rigueur de leur conclusion diamétralement opposée :

- leur mode opératoire, bien que paraissant plus strict que celui des auteurs antérieurs, peut avoir eu une influence sur leurs résultats par la composition de la diète non superposable à celle des expérimentations critiquées ;
- les objections qu'ils opposent à leurs prédécesseurs ne sont pas formelles, car l'action lipotrope de la pyridoxine se manifeste même en présence d'une supplémentation nutritionnelle apparemment équilibrée et dans des conditions semblables de restriction alimentaire, comme on le constate dans les publications que nous venons de passer en revue ;
- on ne peut nier la signification de l'hémosidérose observée à l'examen histologique (262, 264) ni la réponse à l'administration de pyridoxine (263, 264).

L'étude du mécanisme de cette action lipotrope apporte des éléments supplémentaires en sa faveur.

La première idée avait été celle de l'intervention de la choline, soit qu'elle fût absente dans certains essais ou que la pyridoxine participât intimement à la formation de ce facteur lipotrope alors jugé seul responsable de la dégénérescence graisseuse constatée, la description histologique aidant :

- les observations de C. D. Combridge (263, 271), M. M. Wintrobe et coll. (264), P. G. Tulpule et V. N. Patwardhan (276) entre autres, apportent un démenti à la première éventualité ;
- dans le second cas, il ne semble pas que le pyridoxal phosphate soit impliqué dans la transméthylation autrement qu'en influençant éventuellement la formation des précurseurs de la choline, sérine plus spécialement (195, 277). Dans cet esprit, on peut envisager une stimulation de l'action lipotrope de la choline, encore qu'il soit préférable de reconnaître à la pyridoxine un rôle propre qui s'y superpose (275).

Ce rôle a été d'autre part considéré comme secondaire à l'altération de la fonction surrénalienne qui interviendrait précocement (263) avec une sensibilité toute particulière à l'administration de pyridoxine (263, 278).

Il est de fait que si l'action des corticostéroïdes se manifeste par une augmentation de l'activité transaminasique du foie, on ne peut à l'inverse déduire d'une carence en vitamine B6 le défaut de cette activité comme la conséquence d'une hyposécrétion surrénalienne, qui ne serait d'ailleurs pas manifeste (92) et dont la correction par l'injection de cortisol ne peut exercer qu'un effet très limité en l'absence de son substrat enzymatique (279, 280), directement liée à la déficience pyridoxinique alimentaire (90, 127, 150-152) en dépit d'un mécanisme compensateur induit par les corticoïdes (151). De plus, la surrénalectomie n'a aucun effet sur le contenu lipidique du foie (281).

C'est la participation de la pyridoxine aux processus de phosphorylation qui semble bien prévaloir actuellement; tout concourt à le confirmer :

- la vitamine B6 est nécessaire au maintien de l'activité du système d'estérification du phosphate (231); l'observation conjointe, sous l'effet de la carence en pyridoxine, de la réduction marquée de la richesse en coenzyme A hépatique (227, 232) et de la diminution du taux d'oxydation des acides gras dans les conditions précédemment analysées (189, 194, 230), soutient ce point de vue dans le cadre des notions biochimiques propres au métabolisme des lipides ;
- l'analogie des lésions observées par C. D. Combridge (263) avec celles obtenues par l'emploi du tétrachlorure de carbone permet à K. Ishihara (283) de conclure au rôle de la pyridoxine dans la phosphorylation, devant la faible activité transaminasique du foie lésé par CCl_4 et la rapide amélioration de cette atteinte par l'administration de pyridoxal phosphate ;
- l'activité de phosphorylation reste assurée pendant la carence en pyridoxine, au moins durant quelque temps, grâce à la mobilisation si particulière au métabolisme hépatique devant toute urgence de ses besoins en vitamine B6 :
 - régénération après hépatectomie partielle (232)
 - métabolisation de la surcharge protéique alimentaire (140, 284).

- maintien du rapport pyridoxine/azote hépatique à peu près constant malgré les variations dans la teneur vitaminique du sang et la surcharge protéique du régime (128), aspect méconnu par J. Adrian et coll. (284)
- retard de la perte de poids du foie sur celle du corps de l'animal carencé, élevant artificiellement le pourcentage en poids de cet organe comme observé par beaucoup d'auteurs, même en l'absence de surcharge lipidique ou hydrique notoire (281, 285), et donnant pour certains l'impression d'une "hypertrophie" qui mériterait une vérification histologique (286, 287).

On comprend aisément les divergences selon que les investigateurs obtiennent leurs résultats sur des animaux dont l'état carentiel est variable à plus d'un titre, les signes cliniques d'apyridoxinose ne suffisant pas à en préciser le degré réel, particulièrement en ce qui concerne le métabolisme intermédiaire au niveau du foie. La valeur du "besoin en vitamine B6" de l'organisme est à cet égard difficile à définir, comme on s'en est rendu compte pour le métabolisme des protides.

L'ensemble de ces données, la possibilité d'une altération fonctionnelle du foie par la carence en pyridoxine (268), nous font passer insensiblement de l'action lipotrope de la vitamine B6 à son rôle hépatoprotecteur plus général, mis à profit pour influencer favorablement l'évolution de certaines manifestations de l'insuffisance hépatique après que J. Meynant eût confirmé l'existence d'une carence pyridoxinique chez le sujet cirrhotique (288, 289).

De tels résultats sont à consigner dans la mesure où l'atteinte d'une si importante fonction organique se répercute dans le domaine cardio-vasculaire, mais débordent le cadre de notre étude en effleurant la pathologie hépatique.

3° - Pyridoxine et métabolisme glucidique

Pour mieux comprendre les corrélations existant dans ce domaine, nous les étudierons successivement :

a) au niveau du métabolisme intermédiaire

Deux aspects se présentent à l'analyse des faits, que nous intitulerons :

Néoglycogénèse - Avec la conversion de protides en glucides, nous revenons au chapitre précédemment étudié des diverses réactions de transamination, décarboxylation, désamination, ... que subissent les acides aminés en présence d'enzymes pyridoxiniques. Le catabolisme excessif des aminoacides plus particulièrement glucoformateurs donne lieu à cette néoglycogénèse dont l'acide pyruvique constitue l'étape intermédiaire fondamentale ; dans d'autres cas, comme celui de la thréonine, c'est l'acide propionique issu de l'acide α cétobutyrique qui explique le passage au glycogène.

Dans leur étude histologique, P. György et H. Goldblatt (262) avaient déjà noté l'absence de glycogène dans le foie des Rats pyridoxino-carencés, en contraste avec la surcharge lipidique ; C. D. Combridge (263) se contente d'observer que le contenu en glycogène de cet organe ne correspond pas à l'état nutritionnel des animaux carencés, et son hypothèse d'un effet de la pyridoxine par l'intermédiaire des surrénales reçoit une infirmation démonstrative de la part de A. B. Eisenstein (279, 280), comme nous venons de le voir à propos du mécanisme de l'action lipotrope attribuée à la pyridoxine.

On constate expérimentalement l'appauvrissement en glycogène hépatique des animaux carencés en vitamine B6, d'autant plus accentué que l'avitaminose est plus prolongée et plus sévère (290, 291) ; il en est de même du glucose, au moins chez la Ratte (290).

Ces résultats ne sont pas consignés par K. Guggenheim et E. J. Diamant (292) qui ne retirent de leurs essais que la confirmation de l'absence de modifications attribuables à l'insuffisance surrénale dans le métabolisme glucidique normal. Ces auteurs ont en fait méconnu la conclusion qu'inspire la comparaison, à l'intérieur de chaque groupe testé par la cortisone, des animaux pyridoxino-carencés avec les témoins dont l'essentiel concerne d'ailleurs le métabolisme glucidique lui-même :

- pour la même valeur initiale de référence, la synthèse du glycogène depuis le glucose ajouté au milieu d'incubation de coupes de foie est très nettement inférieure à celle

de tous les animaux de contrôle, qu'ils soient nourris ad libitum, soumis à la même restriction alimentaire que les carencés, ou surrénalectomisés mais n'en conservant pas moins leur potentiel enzymatique ;

- la glucogenèse étudiée dans les mêmes conditions à partir du pyruvate est la plus faible dans le groupe des animaux carencés, même après incitation cortisonique intensive. Ces deux premières constatations seront évoquées plus loin ;
- l'administration de cortisone accroît le stock du glycogène hépatique chez tous les animaux, mais proportionnellement moins chez les carencés ;
- la similitude des résultats entre Rats carencés et normaux n'est qu'apparente ; il est plus logique de comparer les premiers à ceux soumis à une restriction calorique identique, et par conséquent au même stress auquel la réponse transaminasique est limitée par la déficience en pyridoxine (Eisenstein précité).

L'épreuve dynamique réalisée par G. C. Supplee et coll. (293) apporte une confirmation éclatante du rôle de la vitamine B6 dans la synthèse du glycogène et son stockage hépatique.

C'est par ce rôle au niveau du métabolisme intermédiaire que l'observation clinique de sportifs soumis à des efforts intenses, prolongés et répétés, donne à penser à P. Talbot (294) que la pyridoxine permet un accroissement des oxydations myocardiques palliant ainsi dans une certaine mesure la carence relative constante, à l'effort, du muscle cardiaque en combustible glucidique, voire lipidique dont G. Héraud (295) rappelle l'importance pour cet organe.

Trois ordres de faits renforcent la faveur accordée à cette hypothèse :

- le coeur est, avec le foie, le siège d'une grande activité de transamination ; nous l'avons vu précédemment ;
- la pyridoxine possède une action inotrope positive sur le coeur isolé de Grenouille, du moins jusqu'à une concentration optima au-dessus de laquelle l'effet s'inverse, mais d'autant plus nette que le coeur est plus fatigué ; cette

action paraît bien être d'un mécanisme différent de celle des glucosides tonocardiaques qu'elle ne potentialise d'ailleurs pas (296) ;

- les effets bénéfiques de la pyridoxinothérapie sur certains troubles cardiaques liés à l'effort (297, 298) sont à rapprocher des altérations du tracé électrocardiographique observées en médecine sportive (299) et retrouvées par l'épreuve du travail sur bicyclette ergographique (300).

Dans le même ordre d'idées, la décarboxylation des acides aminés permettrait le maintien des oxydations neuronales en cas d'hypoglycémie sévère au niveau du cerveau (167).

Glycolyse - Sous ce titre, nous rappellerons les possibilités de conversion des glucides

- d'une part en protides : ainsi la biosynthèse des principaux aminoacides essentiels au métabolisme cérébral est-elle assurée, au moins en partie, depuis le glucose et d'ailleurs conditionnée par l'équilibre ionique de la cellule nerveuse (175). La carence en pyridoxine réduit en effet la consommation d'oxygène en même temps qu'apparaissent des convulsions symptomatiques répondant avec une rapidité significative à l'administration de vitamine B6, quand la transamination - décarboxylation rétablit la voie métabolique de l'acide γ aminobutyrique entre pyruvate et succinate (301).
- d'autre part en lipides : en l'absence de troubles de l'absorption du glucose, la carence en pyridoxine poursuivie 6 semaines à 6 mois entraîne un arrêt de la capacité du Rat de synthétiser ses graisses corporelles depuis les hydrocarbures de sa ration alimentaire (189).

Plus généralement, nous voudrions insister sur le rôle de la pyridoxine dans le bilan énergétique de l'organisme.

Par leur épreuve fonctionnelle sur l'animal, G. C. Supplee et coll. (293) démontrent dès 1942 la participation de la vitamine B6 au maintien d'un métabolisme normal par son action sur l'efficacité de l'utilisation de la nourriture, égalant en cela et même dépassant l'importance du rôle de la thiamine.

B. Sure et L. Easterling (302) soulignent en 1949 le pourcentage d'élévation du taux de l'efficacité économique chez les Rats supplémentés en pyridoxine, plus de 100 % avec une dose de 25 γ par jour et pour un gain de poids assuré en majeure partie par la synthèse des graisses, en dépit d'une restriction calorique identique à celle des animaux carencés. L'apport exogène de lipides à ces derniers ne suffit pas à restaurer complètement le stock de leurs graisses de réserve (189).

Les collaborateurs de E. W. McHenry confirment ces données (303) en soulignant l'effet primaire, sur la production d'énergie, de la carence en pyridoxine qui prive l'organisme du surplus de nourriture pour le stockage en graisse (180) : pour les mêmes ingesta, le Rat carencé est donc incapable d'utiliser efficacement les nutriments de sa diète pour satisfaire ses propres besoins énergétiques et avoir un surplus anabolique. Ce mécanisme est différent de celui de l'hyperthyroïdisme dont l'effet se conjugue à celui de la carence en pyridoxine (304).

Si L. Voris et H. P. Moore (179) se font l'écho d'une chronologie un peu différente dans l'ordre d'altération des métabolismes lipidique et protidique, du moins ne contestent-ils pas le trouble de l'utilisation énergétique des aliments apporté par la déficience en vitamine B6 chez l'animal, dont le retard de croissance et la diminution du gain de poids sont observés par tous les auteurs, indépendamment de l'ingestion réalisée (226).

b) au niveau du foie

L'importance des processus enzymatiques et biochimiques dans cet organe n'est plus à rappeler ; il est cependant intéressant de noter que leur altération survient bien avant que ne se manifestent les signes cliniques de l'avitaminose B6 (292).

Nous venons de voir le rôle de la pyridoxine dans la synthèse et le stockage du glycogène hépatique. La teneur en glucose est généralement affectée dans le même sens.

D'autres systèmes enzymatiques ont été étudiés en rapport avec le métabolisme glucidique (291, 305, 306). C'est ainsi que :

- la lactique déshydrogénase, à coenzyme DPN, étudiée dans le sens de la réaction oxydative acide lactique $\rightarrow$ acide pyruvique, verrait son activité réduite après 5 semaines de carence en pyridoxine. On ne peut toutefois manquer d'évoquer le parallélisme que font apparaître le chevauchement des valeurs obtenues et le faible écart des moyennes, avec la dépression d'activité de la glutamique déshydrogénase (230) dans les mêmes conditions de régime (291, 177) ; nous avons vu quelle signification générale lui accorder en traitant du catabolisme des acides gras ;
- l'activité de la cytochrome oxydase ne donne pas lieu à des variations significatives sous l'effet de la seule carence en pyridoxine (306, 231) ;
- celle de la catalase ne permet pas à J. R. Beaton de conclure de façon précise, sinon de constater que la vitamine B6 intervient dans le métabolisme des hydrates de carbone suivant un mécanisme qui reste à explorer ;
- par contre, on peut reconnaître à l'aldolase qui dégrade le fructose, 1,6. diphosphate. (Tableau IX), un coenzyme pyridoxal phosphate si l'on en rapproche les sérine et thréonine aldolases productrices de glycocolle et les réactions de condensation de type aldol, mieux connues à cet égard dans le cadre des interrelations pyridoxine - protides et lipides (58, notre Tableau VIII - 1°) ; l'unité de ces réactions catalysées directement par la pyridoxine apparaît dans le groupe des transférases réunies par O. Hoffmann-Ostenhof (188) et dont nous avons précédemment souligné l'intérêt.

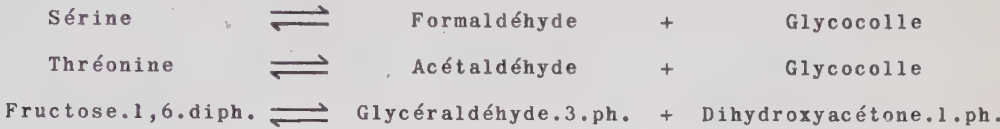
La carence en vitamine B6 réduit effectivement l'activité de cette aldolase, dont le résultat est une limitation de la formation de pyruvate qui expliquerait au moins en partie la baisse de la pyruvicémie constatée après un certain temps (291). Un mécanisme analogue peut être suggéré pour le défaut de synthèse des graisses à partir des glucides du régime chez l'animal pyridoxino-carencé (189) ; c'est là un domaine du métabolisme intermédiaire que nous avons évoqué à plusieurs reprises.

La réversibilité de l'activité aldolasique apporterait également une base consistante à la compréhension de la néoglycogénèse depuis le pyruvate, ralentie dans les mêmes conditions carentielles (292).

Tableau IX

Pyridoxine et métabolisme glucidique

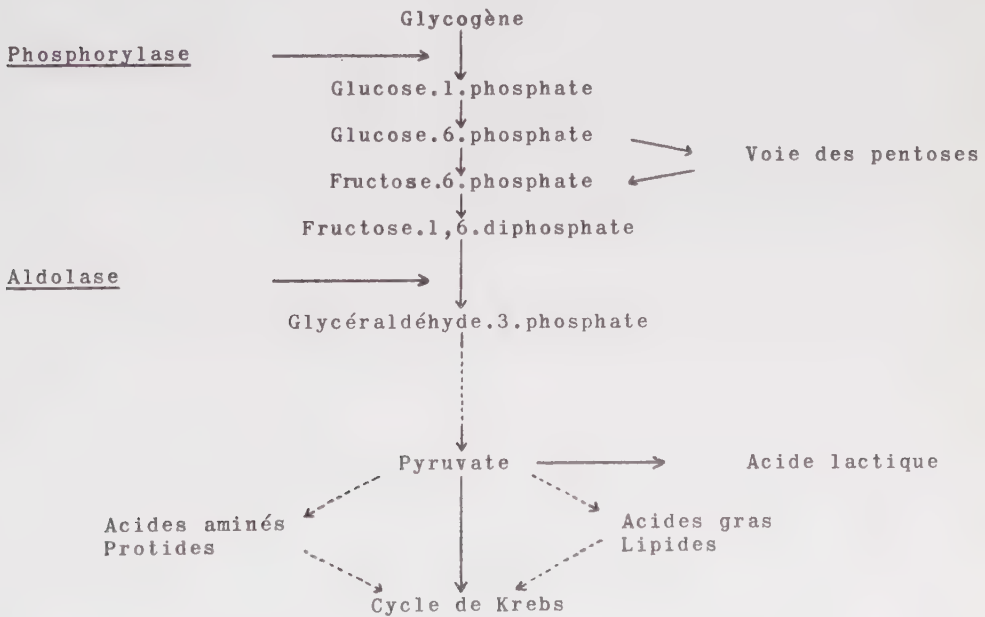
1° Réactions catalysées par les aldolases :



2° Réaction catalysée par la phosphorylase :



3° Schéma général du rôle de la pyridoxine :



Les dosages du phosphore inorganique et du glutathion mettent en évidence une élévation de leurs teneurs respectives dans le foie des Rats, malgré la réduction progressive de leurs concentrations sous l'influence de la restriction alimentaire corollaire de la carence en pyridoxine, telle qu'elle est observée au niveau du sang (305).

J. R. Beaton explique la relative concentration du phosphore inorganique par l'accroissement d'activité de la phosphatase alcaline du plasma (306) et lui attribue volontiers la signification d'un catabolisme glucidique excessif : ce peut être vrai pour l'organisme normalement approvisionné en pyridoxine, mais sa déficience réduit les possibilités de phosphorylation oxydative (231) en dépit d'une accumulation du phosphore inorganique qui est précisément la conséquence de son inutilisation. C'est sous cette forme que nous pensons plus logique d'interpréter les résultats de Beaton, après avoir attiré l'attention sur le rôle vraisemblable de la vitamine B6 dans la phosphorylation en étudiant son action lipotrope comme avant de reconnaître sa participation à l'activité phosphorylasique du muscle squelettique.

Quant au glutathion, faut-il établir une relation entre sa relative accumulation hépatique et l'épuisement correspondant du glutathion réduit dans le tissu cérébral (157) ? quoiqu'on soit en droit de se demander s'il ne s'agit pas d'un épuisement dû au seul fait d'une restriction calorique, non précisée pour les animaux servant de référence, au contraire de Beaton qui démontre nettement l'effet propre à cette restriction ? Mais ici encore, nous observerons que la diminution de la formation de 3. phosphoglycéraldéhyde et de pyruvate, du fait d'une moindre activité aldolasique, s'oppose à la conception du catabolisme glucidique accru d'abord adoptée par Beaton pour l'effet de la carence en pyridoxine (305, 306).

c) au niveau du muscle

Nos connaissances sur le métabolisme glucidique au stade de l'utilisation énergétique des hydrocarbures se sont complétées récemment par la démonstration du rôle coenzymatique de la pyridoxine dans la phosphorylase du muscle squelettique des Mammifères (307, 308), soupçonné dès 1951 et confirmé depuis dans d'autres séries animales (309) ainsi que chez les microorganismes et dans les tissus végétaux (188).

Propriétés : en catalysant la phosphorolyse du glycogène en glucose. 1. phosphate, la phosphorylase participe activement à l'utilisation métabolique de l'énergie stockée sous cette forme et constitue un exemple de transglucosidase ou glucosyltransférase voisine des aminotransférases avec lesquelles nous sommes familiarisé (188). On retrouve à cette occasion la forme de base de Schiff sous laquelle le pyridoxal phosphate est lié à l'apoenzyme (277), liaison énergétique qui n'est toutefois pas à l'abri d'une certaine labilité, particulièrement en présence de radicaux - SH (310), et qui offre l'originalité d'entraîner une inhibition de l'activité phosphorylasique au-delà d'une certaine concentration du pyridoxal phosphate (309).

Le mécanisme d'action de cette transférase comporte également 2 formes enzymatiques au moins, a et b, dont l'interconversion s'effectue selon un mode qui n'est pas sans rappeler celui de la transamination (Tableau VI) et que nous schématisons dans le Tableau IX-2°.

Cette représentation, avancée sous toutes réserves, a du moins l'avantage de faire apparaître le phosphore inorganique dont on a relevé l'augmentation dans le foie et le sang au cours de la carence en pyridoxine (305) et d'évoquer la réversibilité du processus dans le sens de la formation du glycogène depuis le glucose. 1. phosphate, mécanisme dont l'inhibition viendrait s'ajouter à celle de la réaction de type aldol au stade fructose diphosphate de la néoglycogénèse (292, 306) pour appauvrir le stock du glycogène hépatique lors de cette carence (292).

L'activité phosphorylasique est en effet démontrée au niveau du foie (57).

La phosphorylase s'intègre en réalité dans un ensemble biochimique plus complexe où l'interconversion $a \rightleftharpoons b$ met en jeu une phosphatase et une kinase spécifiques (311), et fait apparaître un mécanisme de compensation du rapport a/b pour maintenir une potentialité à peu près normale du métabolisme du glycogène dans la carence en pyridoxine, qui laisse relativement constant le taux de phosphorylase a quand celui de la phosphorylase totale (a + b) chute à 35 % de sa valeur initiale chez le Rat carencé, dans des proportions tout à fait comparables à celles observées pour les autres enzymes pyridoxiniques (312).

Un schéma général rend compte des possibilités d'action de la vitamine B6 dans cette partie du métabolisme glucidique (Tableau IX-3°).

Expérimentalement, on constate une teneur en glucose musculaire peu modifiée ou accrue tant que l'avitaminose B6 n'est pas trop sévère (290) et son utilisation plutôt diminuée bien que de grandes variations individuelles enlèvent tout caractère significatif à cette tendance (306) : il y a cependant lieu de remarquer que le pourcentage moyen obtenu par G. Peretti pour l'accumulation se retrouve dans le défaut d'utilisation de ce sucre noté par J. R. Beaton pour le même groupe musculaire. Bien que produisant des résultats opposés, K. Guggenheim et E. J. Diamant (292) mettent en lumière un défaut d'utilisation relatif par l'administration d'insuline qui accroît celle-ci mais proportionnellement moins chez le Rat pyridoxino-carencé.

Le stock du glycogène est parallèlement inchangé, compte tenu des variations individuelles observées (290, 305, 312), et sa synthèse au niveau du muscle est sensiblement réduite chez l'animal carencé, ce que souligne la même épreuve à l'insuline (292).

Pour réunir ces éléments dans un ensemble plus cohérent, on peut suggérer, dans le cadre de l'effet de la carence en vitamine B6 sur l'activité de la phosphorylase, que la teneur initiale en glycogène subsiste sans être accrue par une biosynthèse limitée in situ que compense un ralentissement probable de l'utilisation énergétique de cette forme de réserve.

Une démonstration de ce point de vue est fournie par l'étude de la contraction musculaire : la courbe de fatigue établie pour le gastrocnémien de la Grenouille (313) montre l'amélioration nette de la hauteur de contraction et du travail total par l'adjonction au liquide de perfusion de pyridoxine, à une concentration un peu inférieure à celle que demande la vitamine B1 mais jusqu'à un seuil optimum au-dessus duquel l'effet devient stationnaire puis moins significatif : traduction sans aucun doute de l'inhibition de l'activité phosphorylasique par des doses élevées de pyridoxal phosphate (309). L'inversion de l'action inotrope de la vitamine B6 sur le coeur de Grenouille répondrait ainsi au même mécanisme, concurremment au rôle de la transamination particulier à cet organe (296).

En clinique humaine, R. André et coll. (314) notent la valeur d'orientation de crampes musculaires apparaissant à l'installation d'une carence en pyridoxine à traduction hématologique chez un Homme de 51 ans, et répondant de façon remarquable à la pyridoxinothérapie. L'hypothèse également émise d'une altération de la biosynthèse de la myoglobine est plausible mais demande confirmation.

C'est très vraisemblablement au même rôle de la pyridoxine qu'il faut attribuer les succès obtenus par E. E. Rosenbaum et coll. (315) sur l'asthénie musculaire, testée chez des malades atteints d'affections diverses et parmi lesquels une Femme de 54 ans en état d'insuffisance cardiaque sévère, où l'administration de thiamine et acide nicotinique n'avait pas apporté d'amélioration; par T. D. Spies et coll (316) puis Hammouda et Sidky (cités par R. W. Vilter, 145) sur la restauration complète de la force musculaire chez des sujets polycarencés et notamment pellagres, pourtant traités par les vitamines B1, B2 et l'acide nicotinique.

Enfin, les mécanismes particulièrement bien étudiés sur la fibre striée du muscle squelettique sont sans nul doute applicables au muscle cardiaque pour compléter la compréhension des effets bénéfiques de la pyridoxine que nous avons relevés en médecine sportive (294-300), ainsi qu'à la fibre lisse mais les investigations manquent en ce qui concerne plus spécialement le tissu musculaire artériel.

Par son effet inhibiteur sur l'adénosine triphosphatase, la pyridoxine pourrait jouer un rôle complémentaire du précédent bien qu'on ne lui reconnaisse pas actuellement la valeur de cofacteur du système de décontraction des myofibrilles (317).

La notion de "défatigant musculaire" peut néanmoins s'adapter au rôle plus général de la vitamine B6 dans le métabolisme glucidique, d'autant que les besoins du muscle strié sont soulignés par la richesse en pyridoxine du tissu musculaire qui le place, avec le coeur, dans les premiers rangs de la répartition de cette vitamine dans l'organisme.

d) Pyridoxine et glycémie

Nous retrouvons dans ce domaine autant de contradictions que lorsque nous avons passé en revue les effets de la pyridoxine sur la cholestérolémie, et pour des raisons qui s'apparentent à une complexité analogue des mécanismes régulateurs mis en jeu.

Chez l'animal, la carence en pyridoxine tend à abaisser la glycémie comparativement aux témoins (291, 292, 305) en donnant une réponse à l'insuline un peu plus importante suivie cependant d'un retour à la valeur initiale proportionnellement plus rapide

(et non plus lent comme l'indique J. R. Beaton, 305), et une réponse hyperglycémique moindre à la cortisone mais plus forte à l'alloxane à dose infradiabétique. L'effet reste variable indépendamment de l'action hypoglycémiante de l'hormone thyroïdienne (304).

La baisse de la glycémie s'accompagnerait rapidement d'une chute du taux sanguin de l'acide lactique et plus tardivement de l'acide pyruvique.

L'administration de pyridoxine au Lapin normal entraîne une hyperglycémie transitoire dont la valeur est grossièrement proportionnelle à la dose donnée et le maximum atteint en 2 à 4 h selon la voie d'administration choisie. Il y a lieu de noter toutefois l'évaluation incorrecte du phénomène par R. Grados Rodriguez (318) dont les tableaux de résultats explicitent mieux la flèche hyperglycémique, et la confirmation fortuite par J. K. Aikawa (319).

Des résultats comparables, mais plus discrets, se retrouvent chez l'Homme : le taux de la glycémie reste inchangé au cours de la carence instaurée par R. W. Vilter et coll. (43, 44) et le test de tolérance au glucose ne montre pas de perturbation.

L'administration de pyridoxine donne lieu à des constatations parfois divergentes ; l'analyse des expérimentations rapportées par S. Briskas et coll. (320) et des résultats obtenus par J. Célice et coll. (297) permet toutefois de considérer, du moins chez le sujet normal, l'existence d'une action hyperglycémiante le plus souvent légère, précoce, transitoire et suivie d'une hypoglycémie réactionnelle parfois nettement enregistrée malgré une faible amplitude relative :

- l'effet paraît en rapport avec la dose utilisée, dont l'élévation permet de le retrouver plus constamment : 4 sujets sur 5 à 100 mg de pyridoxine IV pour seulement 4 sur 8 à 20 mg, quand les deux malades atteints de myopathie voient cet effet, quoique inversé, plus accentué lorsque la dose injectée passe de 150 à 500 mg (Briskas) ;
- la précocité de l'hyperglycémie a pu échapper aux dosages effectués par Célice, à qui nous empruntons cependant la conclusion minimisant l'importance de la libération du glycogène hépatique sous l'action de la pyridoxine et se ralliant à l'hypothèse d'une amélioration des métabolismes glucidique et protidique au niveau même de l'organe utilisateur.

Il n'est pas sans intérêt de rapprocher de ces faits la réflexion que nous inspire la notion de l'hyperglycémie survenant dans les 48 h qui suivent la crise d'infarctus du myocarde : aux mécanismes successivement proposés dont Mme D. Jennet (321) se fait l'écho, on pourrait ajouter l'explication d'une libération importante de vitamine B6 dans le sang sous la forme du pyridoxal phosphate, coenzyme des transaminases dont le taux s'élève considérablement ; la nécrose hépatique aiguë post-critique constatée par Ellenberg peut contribuer, pour les mêmes raisons, à l'apparition de ce trouble glycorégulateur dont le processus intime reste d'ailleurs à préciser. Accroissement momentané de la néoglycogénèse que traduiraient les signes d'un catabolisme protidique augmenté ?

Quoi qu'il en soit, le dosage de la glycémie ne saurait habituellement rendre compte de l'état du besoin pyridoxinique de l'organisme ni de son évolution sous l'effet de cette vitaminothérapie.

e) Pyridoxine et diabète

Ces relations sont trop frappantes pour être passées sous silence.

Les deux notions précises que l'on possède actuellement sont :

- la localisation de la vitamine B6 aux cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques, dans sa distribution parmi les divers organes et tissus du Rat, par ailleurs conforme à ce que nous savions déjà (322) ;
- l'altération du métabolisme du tryptophane chez un certain nombre de diabétiques, soulignée par une xanthurénurie spontanée anormalement élevée que la pyridoxinothérapie tend à normaliser dans un bon nombre de cas (323).

Un trait d'union entre la découverte histochimique de W. Hung et l'étude biologique de P. Montenero avait été précédemment supputé par l'observation du diabète expérimental provoqué chez le Rat par l'emploi d'un régime riche en tryptophane et acides gras saturés, comparable à cet égard à l'alimentation hyperprotidique et hyperlipidique des pays "civilisés" où le nombre des diabétiques serait plus élevé (324-326) : carence en vitamine

B6 et son corollaire d'hyperxanthurénurie $\rightarrow$ altération des cellules β du pancréas $\rightarrow$ diabète typique. Que l'on envisage l'évolution du processus comme la conséquence de l'appauvrissement pyridoxinique des cellules β ou de l'effet diabétogène attribué à l'acide xanthurénique en excès, cette hypothèse séduisante n'est toutefois pas confirmée dans la généralité des cas.

On opposera ainsi :

- aux observations de P. Montenero (323) : le maigre pourcentage des 135 diabétiques présentant une anomalie de la xanthurénurie spontanée sur les 1.000 examinés, mais cette méthode de recherche suffit-elle à caractériser la carence en pyridoxine plus ou moins latente de tels sujets ?
 - l'échec de la supplémentation vitaminique dans une appréciable proportion des cas traités, du moins aux dosages utilisés ;
- au travail de J. Lebon et coll. (327) : le pourcentage certes plus élevé mais peu majoritaire, des 144 diabétiques 56 % sont carencés en pyridoxine mais 1 sur 4 seulement l'est d'une façon suffisamment marquée, malgré l'emploi de tests plus sensibles que le précédent ;
 - le non parallélisme du degré de cette carence avec la gravité du diabète, bien qu'il faille retenir le rapport plus fidèle de sa fréquence à cette dernière ;
 - la vitamino-résistance rencontrée dans la correction du signe biologique de la carence, confirmant l'échec de Montenero ;
- aux essais de Y. Kotake et T. Inada (325) ceux de P. Fasella et coll. (328) : l'absence de valeur significative pour la baisse de la pyridoxinie tissulaire constatée dans le diabète alloxanique ; mais les modifications éventuelles au niveau du pancréas n'ont pas été étudiées par ces derniers.

Les auteurs en viennent beaucoup plus à envisager la carence en pyridoxine comme une conséquence, fortuite ou logique, d'un trouble métabolique intermédiaire provoqué par le diabète, l'installation d'un cercle vicieux carentiel-métabolique étant alors

possible (327). Le défaut de phosphorylation de la vitamine B6 provisoirement suggéré n'a toutefois pas reçu de confirmation entre les mains de P. Fasella et ses collaborateurs (328).

Nous terminerons cette évocation de l'interférence de la pyridoxine et de l'insuline dans le métabolisme glucidique en souhaitant qu'une exploration plus poussée précise les bases biochimiques et pharmacologiques de la pyridoxinothérapie préconisée par P. Michon et coll. (329) au même titre que l'emploi de la vitamine B1 à haut potentiel énergétique dans la fatigue du diabétique, et dont les résultats favorables n'en sont pas moins signalés par H. Ayad (330) ou Dubuc (331) dans l'équilibration du diabète sucré, pour ne citer que ces exemples.

4° - Pyridoxine et métabolisme de base

Posée par J. R. Beaton et coll. (332) en antithèse de la production d'énergie inefficace chez l'animal carencé en pyridoxine, cette question d'une action éventuelle sur le métabolisme de base se relie étroitement au chapitre précédent.

Nous venons de voir, en effet, que la pyridoxine contribue, probablement en premier lieu, à l'utilisation énergétique des nutriments ; faute d'efficacité de celle-ci, l'organisme carencé brûle ses propres lipides et protides afin de compléter les besoins énergétiques d'un métabolisme qui reste à un niveau sensiblement normal, du moins tant que la carence en pyridoxine n'est pas parvenue à un stade ultime. C'est l'approvisionnement qui est vicié au stade de l'anabolisme quand la production catabolique d'énergie reste pratiquement inchangée : c'est là un point sur lequel nous avons insisté en évoquant l'opinion adverse émise par certains auteurs d'un catabolisme accru.

Le déficit même du bilan général pour l'animal carencé soutient ce point de vue :

- inflexion de la courbe de croissance qui atteint plus ou moins rapidement un palier horizontal,
- diminution du gain de poids, jusqu'à une perte réelle,
- réduction considérable du stock des graisses de réserve,
- épuisement du glycogène hépatique.

La différence d'avec le mécanisme d'action de la sécrétion thyroïdienne sur le métabolisme a été soulignée dès 1944 par S. Soskin et R. Levine (333) à la faveur d'observations antérieures (315) : le catabolisme calorique excessif propre à l'hyperthyroïdie accroît le métabolisme de base et par conséquent les besoins nutritionnels du sujet qui en est atteint ; à moins d'une compensation par l'accroissement parallèle des ingesta, cet hypermétabolisme peut engendrer une déficience vitaminique secondaire, particulièrement en vitamines B dont l'appoint est nécessaire pour prévenir le déficit précité et empêcher l'installation d'un cercle vicieux carentiel-hypercatabolique.

A cet égard, la vitamine B6 occupe une place de choix à côté de la thiamine :

- la force musculaire est rapidement restaurée par l'administration de pyridoxine à des sujets hyperthyroïdiens (315) malgré la suspension du traitement iodé spécifique et après l'échec de la vitaminothérapie B1 ;
- l'arrêt de la pyridoxinothérapie est suivi d'une réapparition de l'asthénie initiale en dépit d'une énergique thérapeutique abaissant notablement le métabolisme basal, à l'altération duquel on ne peut donc attribuer le déficit énergétique observé ;
- en restaurant le poids de l'animal en hyperthyroïdisme (334), la vitamine B6 confirme l'importance de son rôle au sein du groupe B ;
- l'altération du métabolisme de base provoquée expérimentalement soit par l'administration de poudre de thyroïde (304) ou de thiouracyle (332), soit par thyroïdectomie (332), ne modifie pas sensiblement les signes de la carence en pyridoxine.

Nous concluons que l'organisme carencé en pyridoxine reste normométabolique, en comparaison de l'élévation ou l'abaissement du métabolisme de base caractéristiques respectivement de l'hyper- ou l'hypothyroïdie.

Les faits rapportés par toute une série d'investigateurs n'en demandent pas moins que soient considérés :

a) la consommation d'oxygène étudiée sur homogénats ou coupes d'organes et de tissus.

Ici, toutes les observations concordent en notant la réduction de cette consommation d'environ 25 à 30 % sous l'effet de la carence en vitamine B6, et dont l'explication réside

- dans l'inhibition d'une fonction enzymatique pyridoxino-dépendante particulière à l'organe étudié : cerveau (301, 335), foie (259) ou rein (286). La distribution des enzymes entre les divers organes, la labilité des liaisons apo-coenzymes variable selon les tissus, les individus et les espèces animales, permettent de comprendre ces particularités.

L'adjonction de pyridoxal phosphate au milieu d'incubation normalise l'activité testée ;

- dans la dépression plus générale de l'activité enzymatique qu'entraîne un mode expérimental donné, tel que la déficience en acides gras essentiels que la carence pyridoxinique ne fait qu'accentuer (189, 230, 231, 286, 336), ou la restriction calorique imposée aux animaux de contrôle, responsable à elle seule de la différence d'avec ceux nourris ad libitum.

b) les résultats contradictoires produits par D. Orsini ou R. L. Wall et leurs collaborateurs (337, 338), en regard desquels J. R. Beaton et coll. (332) démontrent l'influence de cette restriction calorique en l'étayant de la comparaison entre deux groupes de Rats soumis à la même ingestion alimentaire et qui n'en ont pas moins le même métabolisme de base, indépendamment de la carence ou la supplémentation en vitamine B6. Le fait que cette carence s'accompagne d'une réduction des graisses corporelles prouve, s'il en était encore besoin, l'absence d'action par le jeu d'un abaissement du métabolisme de base dont l'effet devrait être opposé.

E. W. McHenry (339) résume ces contradictions apparentes en postulant que la consommation d'oxygène est inchangée par unité de poids et n'est réduite, par unité de surface, que dans la mesure où le poids total de l'animal est diminué par rapport à celui du témoin considéré.

c) l'action hypométabolique de la pyridoxine, annoncée par A. Lungu et mise à profit pour contrecarrer l'hypermétabolisme induit chez le Rat par l'administration de thyroxine (340, 341).

L'injection d'une dose de 50 mg de pyridoxine au Rat albinos réduit le métabolisme de base d'en moyenne 13,5 % de sa valeur normale ; l'amplitude est variable selon les individus mais l'effet est constant et manifeste 2 h après l'injection.

La répétition quotidienne des doses produit une certaine sommation des effets qui se traduit par une action hypométabolique prolongée, d'importance certes plus faible que l'action aiguë temporaire, mais continue et observée par Lungu sur une période de 8 à 12 jours, aussi bien par la supplémentation pyridoxinique étudiée isolément ou conjointement à l'administration de thyroxine dont elle atténue effectivement l'action activatrice.

Cette intéressante démonstration semble avoir été cependant précédée d'observations concordantes à cet égard, mais qui avaient le plus souvent méconnu cet aspect du rôle de la pyridoxine. Ainsi :

- les 3 sujets hyperthyroïdiens retenus par E. E. Rosenbaum et coll. (315) ont une valeur de leur métabolisme basal constamment abaissée par l'administration de pyridoxine et relevée dès son arrêt, en l'absence d'un traitement spécifique :

cas 2 : + 41 $\longrightarrow$ + 35 $\longrightarrow$ + 41

cas 3 : + 81 $\longrightarrow$ + 72

cas 4 : + 80 à + 40, instabilité persistante d'ailleurs mal précisée

- la consommation d'oxygène par unité de poids, grossièrement inchangée, montre cependant une valeur légèrement plus faible à l'analyse détaillée des expérimentations de D. Orsini et coll. (337) malgré les critiques que nous avons relevées précédemment :

essai 1 : 147 $\longrightarrow$ 137 par supplémentation pyridoxinique

essai 2 : 146 $\longrightarrow$ 143

- des stigmates plus précis apparaissent dans les travaux de S. Ogawa (342):

- cliniquement, amélioration consistante des signes toxiques d'hyperthyroïdie chez la moitié des malades traités par le pyridoxal phosphate, avec tendance à la normalisation des valeurs initialement élevées du métabolisme de base, + 17 à + 84 :

25 cas : diminution de 8 à 123 %

4 cas : échec avec augmentation de 5 à 72 %

- chez l'animal, inhibition de la consommation d'oxygène des tissus du Rat par le même pyridoxal phosphate.

Nous ne trouvons pas d'explication à l'opinion contraire qui ressort de la publication, par S. Cognetti et D. Angarano (343), de l'effet hypermétabolique observé chez 18 malades atteints d'affections diverses non thyroïdiennes et soumis à la vitaminothérapie B6 à la dose de 200 mg par jour pendant 5 jours.

Certes, les auteurs concluent volontiers, en l'absence de variations significatives et comparativement aux modifications apportées par la niacine à dose modérée ou les vitamines B1 et PP à forte dose, à un métabolisme de base inchangé :

moyenne : + 7,5 $\longrightarrow$ + 15,4 soit écart de + 7,9

écart minimum : + 4

écart maximum : + 14

Toutefois, nous remarquerons la positivité de tous les résultats obtenus sous pyridoxinothérapie, quel que soit le chiffre de départ, - 2 à + 18 ; c'est une unanimité troublante malgré le peu d'ampleur consigné.

Quant au mécanisme d'action envisagé pour ce rôle de la pyridoxine, il est à peu près certain qu'il faille l'attribuer à une réaction biochimique intervenant entre le pyridoxal phosphate d'une part, les composés iodés propres à la sécrétion thyroïdienne de l'autre.

L'antagonisme métabolique pyridoxine - thyroïde est en effet établi par des publications récentes :

- S. Ogawa (342) démontre in vitro l'inhibition, par les diverses formes de la vitamine B6 et tout particulièrement le pyridoxal phosphate, de la synthèse de tous les dérivés thyro-iodés avec augmentation considérable de l'iode inorganique sur coupes de thyroïde ;

In vivo, la réduction du taux sanguin de l'iode protéique dans 4 des 5 cas d'hyperthyroïdie étudiés.

- A l'inverse, l'activité d'enzymes pyridoxiniques dans le foie du Rat est fortement déprimée chez l'animal thyrotoxique et restaurée par l'administration de pyridoxine à forte dose ou même l'adjonction de pyridoxal phosphate in vitro (344, 345).

L'addition de thyroxine directement aux préparations de foie reproduit le même effet.

Cette dépression d'activité répond à la chute du taux hépatique du pyridoxal phosphate, quand ce taux est au contraire augmenté dans le foie de l'animal thyroïdectomisé (346, 347) ou même partiellement restauré chez le Rat pyridoxino-carencé auquel on administre du thiouracyle (332). Le taux cardiaque est altéré dans les mêmes conditions.

Il apparaît nettement dans ces travaux (342, 346, 347) que le pyridoxal phosphate est bien la forme vitaminique la plus directement intéressée dans cet antagonisme. Si E. Mascitelli-Coriandoli et R. Boldrini pensent à l'action inhibitrice de la thyroxine sur la phosphorylation de la vitamine B6, et Mme J. Labouesse et ses collaboratrices évoquent la possibilité d'un mécanisme plus complexe devant l'apparente disproportion des variations concomitantes du taux de pyridoxal phosphate et de l'activité enzymatique, nous sommes tentés, en collationnant leurs résultats avec ceux d'Ogawa, de suggérer la formation d'un complexe thyroxine-pyridoxine répondant à ce que l'on sait par ailleurs des réactions propres à la vitamine B6.

Quatre exemples méritent d'être évoqués à cette occasion.

Un parallélisme frappant est établi par ceux qui se sont plus particulièrement attachés à l'étude de l'antagonisme isoniazide - pyridoxine : l'administration d'isoniazide entraîne la chute du taux hépatique de la pyridoxine alors que la supplémentation vitaminique exerce un effet protecteur contre les signes toxiques

apparus chez l'animal traité par l'INH, du moins dans certaines limites (348), et fait disparaître chez l'Homme les signes cliniques que l'on sait.

Le mécanisme d'action est rapporté à la formation d'une isonicotinyldihydrazone du pyridoxal, structurée comme la base de Schiff typique des réactions pyridoxiniques, entraînant d'une part une spoliation vitaminique de l'organisme par l'excrétion urinaire de ce composé qui, d'autre part, entrerait en compétition dans un 2^{ème} temps avec le pyridoxal phosphate de certains enzymes. D'où une traduction particulière de cette carence en vitamine B6.

Telles sont du moins les notions avancées par les auteurs que nous avons consultés (49, 64, 159, 161, 166-169) et dont nous avons évoqué la comparaison avec l'état de pyridoxino-dépendance en analysant les modalités de la carence en vitamine B6. Signalons toutefois que ce problème est toujours à l'étude et que l'hydrazone incriminée activerait par contre d'autres systèmes enzymatiques, dont la cynuréninase (349), ce qui permettrait d'expliquer provisoirement la normalisation du métabolisme du seul L-tryptophane par l'administration conjointe de pyridoxine et d'INH en dépit d'une protection incomplète contre les signes cliniques d'apyridoxinose (348) ?

Reliant au précédent l'exemple des interrelations tryptophane-pyridoxine, la confirmation du rôle inhibiteur des cyclosérine, cyclothréonine (349) apporte un argument structural à la possibilité de formation d'un complexe de type enzyme - substrat, retenue avec une attention particulière par l'équipe montpellieraine après l'observation de plusieurs cas d'encéphalopathie aiguë chez des enfants traités par des doses fortes et prolongées d'isoniazide (350).

A. Crastes de Paulet et R. Petit (160, 351) ont le mérite de mettre en évidence l'influence d'une surcharge en tryptophane sur la pyridoxinurie spontanée que présentent de tels malades, conformément au mécanisme de spoliation vitaminique ci-dessus. L'administration de L-tryptophane réduit considérablement et annule cette fuite urinaire de la pyridoxine qui réapparaît dès la cessation du traitement, alors que dans le même temps l'accroissement de la xanthurénurie persiste suivant une courbe en plateau ou agrémentée d'oscillations irrégulières et signifie de ce fait l'état carenciel de l'organisme en pyridoxine, malgré l'apparente rétention de celle-ci.

A. Knapp, nous l'avons vu, retrouve ce phénomène dans ses observations contemporaines de carence pyridoxinique familiale (170, 171) sans avoir toutefois l'attention retenue par une telle anomalie.

Nous ajouterons deux remarques à l'hypothèse favorable d'un complexe enzyme - substrat responsable de la rétention vitaminique :

- acceptant l'existence d'un complexe tryptophane - pyridoxal phosphate, tel qu'il existe d'ailleurs au cours du processus de transamination, le mécanisme mis en jeu dans les conditions présentes resterait inhibiteur d'activités enzymatiques parmi lesquelles celle de la cynuréninase ; d'où persistance d'une xanthurénurie anormale quand la disparition de la pyridoxinurie trouverait son explication dans l'absence d'élimination du complexe, probablement en rapport avec sa relative concentration ?
- à l'inverse, l'arrêt de la surcharge en tryptophane réduit cette concentration, supprime l'effet de masse à l'égard de l'isonicotinylhydrazone, d'où réapparition de la pyridoxinurie mais à une valeur généralement plus élevée, comme s'il y avait une hyperexcrétion consécutive à la rétention momentanée de la vitamine B6 par son complexe avec le tryptophane ? Les résultats produits nous paraissent significatifs à cet égard.

Ainsi la pyridoxine resterait toujours inutilisable par l'organisme, le tryptophane ne devenant compétitif de l'isoniazide pour bloquer le pyridoxal phosphate que dans certaines conditions, de concentration en particulier. Le dernier complexe serait facilement éliminé par les urines, à la différence du premier.

Une exploration plus poussée reste nécessaire pour préciser la structure du complexe tryptophane - pyridoxine et le stade métabolique auquel il intervient (3-hydroxycynurénine - pyridoxal dont la transamination serait maintenue ?). La clinique se doit de confirmer la possibilité, ou non, d'améliorer les signes d'apyridoxinose chez les malades soumis à l'INH par l'emploi du L-tryptophane seul, afin de juger de la valeur biologique de la protection contre la spoliation urinaire de vitamine B6.

Avec la formation de composés à structure de thiazolidine, nous rappellerons l'exemple de la réaction cystéine - pyridoxine apparaissant dans le lait au cours des procédés de stérilisation par la chaleur que reproduisent F. W. Bernhart et coll.

(352, 353) , et dont le produit a une activité biologique variable avec la concentration et l'organisme test choisi :

- nulle chez le Rat à 720 γ / kg
- vitaminique B6 efficace à 150 mg/kg
- atteignant environ 20 % de l'activité pyridoxinique pour *Saccharomyces carlsbergensis* et dépassant 60 % pour *Neurospora sitophila*
- protectrice ou inhibitrice de l'activité phosphorylase du muscle (310).

Bernhart éclaire d'un jour nouveau le problème des pertes en vitamine B6 subies par les aliments au cours des diverses manipulations culinaires, industrielles ou domestiques, en dépit d'une stabilité certaine de ses formes à la chaleur. Cet exemple de la transformation en un dérivé masquant plus ou moins l'activité vitaminique initiale, sans que la pyridoxine ne soit détruite à proprement parler, apporte une confirmation heureuse à la suggestion que nous avions proposée en réfutant la thèse de H. A. Schroeder (77).

Le complexe L-pénicillamine-pyridoxine répond à la même structure en manifestant une action antagoniste de celle de la vitamine B6 (150, 354, 355, 147).

Par la xanthurénurie anormalement élevée, la dépression de l'activité enzymatique dans le foie du Rat, et sa restauration par l'administration de pyridoxine in vivo comme de pyridoxal phosphate in vitro, cet antagonisme métabolique nous ramène à celui qui existe entre l'INH ou la thyroxine d'une part, la pyridoxine de l'autre.

Ces comparaisons évoquées dans leur détail démontrent clairement le rôle de la pyridoxine dans ses corrélations avec les trois grands métabolismes : l'activité vitaminique des complexes formés est fonction de leur nature, de leur concentration, des conditions mêmes de leur formation. Suivant les règles de la loi d'action de masse et de la compétition, on assiste à la dépression de cette activité et par conséquent un état de carence en pyridoxine, aussi bien qu'à l'inhibition de l'action propre du substrat complexé.

Tel serait le cas de l'antagonisme thyroxine-pyridoxine qui fait attribuer à celle-ci une action hypométabolique qu'elle ne semble pas posséder en propre.

5° - Pyridoxine et métabolisme hydro-électrolytique

a) Métabolisme de l'eau

Les dosages pratiqués chez l'animal montrent une tendance générale à la réten-tion d'eau par les tissus du Rat carencé en pyridoxine, reconnue avec plus ou moins de netteté suivant les conditions expérimentales suivies par les auteurs (226, 281, 303, 332, 336), parfois masquée (356-358) ou même inversée (179, 180, 232).

Pour certains, il ne s'agirait que d'une modification survenant dans les pourcentages relatifs des protéines et des graisses tissulaires : maintien d'un rapport eau/protéines à peu près constant, responsable d'une évolution de la teneur en eau parallèle à celle du taux de ces dernières ; augmentation apparente de la même teneur en eau par diminution réelle de celle en acides gras, l'évaluation eau/tissu dégraissé donnant une valeur comparable chez les animaux carencés et les témoins. De fait, les observations ne confirment pas toujours ces éléments d'appréciation, pas plus qu'il n'est commode d'expliquer les variations du contenu hydrique par celles des électrolytes.

D'autres rapportent la diminution de l'hématocrite à l'anémie bien connue de la carence en pyridoxine plutôt qu'à une hémodilution véritable (177, 178, 332) ; une hémococoncentration par déshydratation a même été observée chez le Singe (268).

L'épreuve fonctionnelle de la surcharge hydrique apporte une connaissance plus exacte du problème (292, 359-361).

On note un retard de la réponse diurétique chez l'animal carencé en pyridoxine, retard accentué par l'administration supplémentaire de pitressine et supprimé par l'injection de cortisone. L'importance de ce trouble semble proportionnelle à la sévérité de la carence.

Des mécanismes avancés pour expliquer cette action, deux méritent d'être retenus en l'état actuel de nos connaissances :

Altération de la filtration glomérulaire si l'on rapproche les résultats de l'épreuve à l'inuline pratiquée par K. Guggenheim (362) et l'observation histochimique par W. Hung (322) de la présence de pyridoxine diffuse dans tout le parenchyme rénal, y compris la capsule de Bowman.

La remarquable richesse du rein en vitamine B6, l'importance de l'activité enzymatique à son niveau, la réduction du taux pyridoxinique par la carence expérimentale soutiennent aisément l'éventualité d'un mode d'action direct in situ.

Défaut d'inactivation de la pitressine comme le donne à penser la démonstration par S. Itoh et T. Kikuchi (363) du rôle du pyridoxal dans cette inactivation par l'hypothalamus principalement. Il n'y aurait pas destruction de la vasopressine mais simplement inhibition par formation d'un complexe hormone-protéinique en présence de pyridoxal : voilà qui évoque singulièrement le mécanisme de l'inhibition de la thyroxine tel que nous l'avons vu.

Cette deuxième possibilité ne trouve toutefois pas de confirmation nette de la part de K. Guggenheim (359, 362) ni K. Tsujioka (360, 361), qui n'en relèvent pas moins :

- un effet de la carence en pyridoxine égalant celui de la pitressine chez le Rat normal
- un effet antidiurétique de cette hormone plus important et plus prolongé chez l'animal carencé
- la réduction de cet effet par l'administration de pyridoxal à l'organisme normal.

Le maintien du taux d'inactivation de l'hormone hypophysaire dans le foie et le rein ne constitue pas une objection formelle : le mécanisme serait différent à leur niveau (363).

L'insuffisance surrénale secondaire à la carence en pyridoxine ne semble plus devoir être retenue après la confirmation d'une fonction pratiquement inaltérée (92, 360). Mais faut-il encore tenir compte des différences dans les modes opératoires des expérimentateurs, et K. Tsujioka lui-même (361) nous en donne un nouvel exemple.

Il ne semble pas davantage qu'il puisse s'agir d'une insuffisance de la stimulation des surrénales par l'ACTH. Nous avons abordé cette question antérieurement sans pénétrer plus avant dans la pathologie endocrinienne que nous ne traitons pas ici.

Notons que si la cortisone et l'ACTH normalisent la diurèse des Rats pyridoxino-carencés, la DOCA reste inefficace et les animaux soumis à une restriction calorique identique voient leur élimination urinaire accélérée par la corticothérapie quand elle reste inchangée dans le groupe de contrôle nourri ad libitum (359). De plus, la surrénalectomie réduit le taux d'inactivation de la pitressine par le foie alors que l'hypothalamus est à peine sensible à cet effet, à l'inverse des points d'action du pyridoxal (363).

Quant à l'opinion de I. Leitch et A. Hepburn (125) qui voient dans la lithiase oxalique (155, 156) une possible explication de la rétention d'eau chez l'animal carencé en vitamine B6, nous l'estimons trop simpliste pour justifier jusqu'à la modification de la substance fondamentale du tissu artériel.

b) Equilibre électrolytique

Les corrélations pyridoxine -électrolytes sont à considérer à trois niveaux différents.

Au niveau de l'organisme total, le mécanisme de l'action de la pyridoxine se superpose à ce que l'on vient de voir pour la balance hydrique : l'avitaminose B6 s'accompagne d'une rétention hydrosalée au test de surcharge (356), que l'injection de cortisone tend à normaliser.

Mais le mode opératoire suivi par E. J. Diamant et K. Guggenheim donne une fausse image du bilan électrolytique chez l'animal carencé :

- la surcharge hydrosalée à 9 % de NaCl est administrée dans les mêmes conditions que la surcharge hydrique simple examinée plus haut, à raison d'une dose égalant 8 % du poids de l'animal ;
- il n'est pas surprenant que le retard de la diurèse se manifeste d'une façon semblable pour l'eau et altère parallèlement l'excrétion saline dans sa valeur absolue. C'est en cela seulement que les deux épreuves se superposent ;
- en effet, l'urine éliminée est relativement plus concentrée en NaCl que ne le laisserait croire la réduction de cette diurèse aqueuse :

à la première heure, l'excrétion est diminuée

- des 2/3 pour l'eau
- de la moitié seulement pour NaCl

si l'on compare aux Rats soumis à la même restriction alimentaire ; la différence s'accroît à la 2^{ème} et la 3^{ème} heures où l'on relève une diminution

- de près de 4/5 pour l'eau
- d'à peine plus de 1/2 pour le sodium
- voire 2/3 pour le chlore.

C'est par conséquent la fuite urinaire de ces électrolytes que masque la rétention aqueuse de l'épreuve de Diamant et Guggenheim.

La fuite des électrolytes est confirmée par l'emploi d'autres techniques chez l'animal carencé (364, 365) quand l'administration de pyridoxine accroît leur rétention par l'organisme humain (366). Toutefois l'expérimentation de K. Tsujioka (365) ne permet pas d'aboutir à la même conclusion chez le Rat normal : l'augmentation de sa diurèse sous l'effet du pyridoxal administré ne suffit pas à justifier complètement l'élimination notablement accrue de Na et K constatée par cet auteur.

Les électrolytes intéressés sont en premier lieu K et Na, puis moins sensiblement Ca et Mg (364, 319).

On est alors tenté de trouver une explication satisfaisante du mécanisme de cette fuite électrolytique dans l'altération de la réabsorption tubulaire sous l'action de la carence en pyridoxine, qui priverait de l'activité enzymatique normale cette fonction rénale au même titre que l'atteinte glomérulaire invoquée dans la rétention d'eau concomitante.

Le même travail de W. Hung (322) plaide en faveur de cette hypothèse : les tubes urinifères sont particulièrement riches en pyridoxine.

Ici encore, l'insuffisance surrénale paraît hors de cause et l'effet favorable de la cortisone ne serait dû qu'à son rôle régulateur devant toute altération du métabolisme hydro-électrolytique, quelle qu'en soit l'origine, l'importance ou le sens ; E. J. Diamant et K. Guggenheim (356) confirment ce point de vue en observant l'hypertrophie des surrénales, témoin probable d'une hyperactivité initiale mais transitoire et suivie d'une chute des glucocorticoïdes alors que les minéralocorticoïdes seraient in affectés.

Au niveau des tissus, la redistribution des électrolytes offre également un tableau différent du trouble de l'insuffisance surrénale ; encore faut-il tenir compte du mode opératoire suivi par les expérimentateurs dont les conclusions plus ou moins divergentes répondent en grande partie à des différences dans le choix du processus carentiel, que l'on sait déterminant pour l'étude de telle atteinte métabolique particulière.

Des résultats complexes publiés (319, 356, 357, 365, 367, 368), on peut considérer le schéma suivant :

- assez nette tendance à l'hypernatrémie et l'hypokaliémie chez le Rat carencé en pyridoxine, la seconde étant d'une ampleur généralement moindre que celle de la première. Il s'y ajouterait une hypermagnésiémie, du moins chez le Lapin, alors qu'elle serait provoquée par la supplémentation vitaminique chez l'Homme !
- modifications mal caractérisées de la teneur en Na et K de divers organes tels le foie, les reins, le cerveau ;
- changements beaucoup plus nets dans le muscle squelettique où les résultats sont malheureusement contradictoires : perte du potassium et accroissement du taux sodique pour les uns (356, 365), l'inverse pour d'autres opérant sur des Rattes (357) et absence de variations significatives dans le cas d'une carence pyridoxinique modérée (367) ;
- au niveau du coeur enfin, contradiction parallèle mais portant sur des variations d'amplitude plus faible.

L'administration de vitamine B6 normalise habituellement ces altérations.

L'équilibre ionique est essentiel au métabolisme cellulaire et divers auteurs le rappellent en soulignant les rapports étroits qui existent entre la pyridoxine et l'ion potassium.

Ainsi, l'apparition de troubles cardiaques avec perturbations électriques est due à l'association de carences pyridoxinique et potassique alors qu'on n'observe pas d'effet par les carences couplées en vitamines B1 ou B2 et potassium, selon Thomas et coll. (cités par J. Célice et coll., 297).

La cellule nerveuse répond à des considérations du même ordre : l'élévation du rapport K^+/Ca^{++} s'accompagne d'un accroissement du taux d'acide γ aminobutyrique en favorisant le "turn over" du cycle de Krebs et par là même la production d'acide glutamique après transamination des cétoacides impliqués dans ce cycle (175). Inversement, la carence en vitamine B6 diminuerait le potassium intracellulaire en faveur du sodium par blocage de la transamination et réduction consécutive du nombre des groupes anions (301).

Cette synergie vitamine B6 - K n'est pas sans avoir de relation avec le métabolisme glucidique. Evoquée déjà dans le fonctionnement cérébral, elle est également suggérée par un bref rappel du mécanisme enzymatique cellulaire de la maladie diabétique (329).

6° - Pyridoxine et hémodynamique

a) La régulation tensionnelle a vu son mécanisme influencé par la pyridoxine entre les mains de N. S. Olsen et W. E. Martindale (336, 369, 370) qui constatent une hausse sensible de la pression artérielle systolique, et sa normalisation par l'administration de pyridoxine, chez le Rat carencé en vitamine B6.

Cette hypertension se manifeste aussi bien chez les animaux jeunes que plus vieux et s'accroît par l'emploi d'une anti-vitamine B6 telle que la désoxyypyridoxine. Elle apparaît assez rapidement et se stabilise au niveau d'une valeur moyenne à peu près constante dès la 8^{ème} semaine de l'installation de la carence ; la pyridoxinothérapie ramène en 3 à 4 jours cette valeur à un niveau inférieur à celui de la tension initiale.

H. M. Sinclair (371) puis M. L. Brown et R. L. Pike (358) sur le Rat, L. D. Greenberg et coll. (372) sur le Singe ne peuvent confirmer ces faits.

Avant d'admettre l'origine pyridoxino - carencielle de cette hypertension, il est donc nécessaire d'envisager successivement :

l'explication de telles divergences - les auteurs ont suggéré la possibilité d'une différence

- dans la composition des régimes expérimentaux, spécialement la richesse en acides gras polyéthéniques dont la déficience serait pour Sinclair la cause possible de l'hypertension du Rat. Il faut reconnaître que c'est le seul élément positif que l'on retire de cette confrontation, Olsen et Martindale étant les seuls à n'utiliser qu'une huile hydrogénée à l'exclusion d'huile de Maïs (267, 358) connue pour sa richesse en acides essentiels ;
- dans le mode de carence pyridoxinique : l'emploi de la désoxypyridoxine, incriminé par Greenberg, est éliminé de la discussion par la similitude des résultats obtenus lors de la simple omission de la vitamine B6 dans la diète (358) ;
- dans le degré de la carence, particulièrement en rapport avec l'âge des animaux. Brown et Pike notent cependant une sévérité des signes cliniques comparable à celle du syndrome carentiel décrit chez des Rats plus jeunes (336).

Force nous est d'éliminer également des arguments tels que le contrôle des ingesta alimentaires, la durée d'observation des animaux carencés, leur âge, leur espèce zoologique ; aucun ne résiste à l'examen attentif des publications citées.

Par contre, le sexe des groupes de Rats étudiés peut constituer un facteur supplémentaire en faveur d'une causalité lipido-prive de l'hypertension rapportée par Olsen et Martindale chez des mâles dont Sinclair rappelle le plus grand besoin en acides essentiels que les femelles, sélectionnées par Brown et Pike.

Mais ceci ne fait que déplacer le problème vers ces acides polyéthéniques et n'apporte pas d'explication directe au rôle présumé de la pyridoxine sur la régulation tensionnelle.

les mécanismes d'action proposés - Outre l'intervention largement étudiée de la pyridoxine dans l'interconversion des acides gras polyinsaturés, dont la carence pourrait être avancée comme une étiologie de l'hypertension suivant un mécanisme d'ailleurs obscur, on peut songer davantage au rôle de la vitamine B6 dans le métabolisme des amines vasopressives, selon deux processus différents mais susceptibles d'être associés :

- formation des catécholamines depuis la tyrosine par l'activité de la DOPA décarboxylase en particulier (Tableau VII).

La carence en pyridoxine réduit cette activité, on devrait donc s'attendre à une diminution consécutive de la teneur des tissus en amines pressives et un effet tensionnel diamétralement opposé à celui observé. Toutefois, cette diminution n'est pas facile à mettre en évidence pour T. L. Sourkes et coll. (373) dont les conclusions tendent à montrer le maintien du taux initial d'adrénaline et noradrénaline dans les organes examinés, précisément chez des Rats mis à un régime aussi déficient en acides gras essentiels que lors de l'expérimentation de N. S. Olsen et W. E. Martindale (336).

Si l'on tient compte de la corrélation poids du corps/taux de ces amines dans les surrénales, selon Sourkes et coll., et qu'on l'étende aux autres organes, les variations notées dans les séries d'expérience 1 et 2 pourraient alors traduire un enrichissement relatif de l'organisme en catécholamines ; l'emploi d'une restriction calorique pour le régime des animaux de contrôle eût permis d'en mieux juger. Quant à l'épreuve de surcharge en DOPA (série 3), sa valeur est dans une certaine mesure atténuée par l'action de la pyridoxine sur la diurèse, et les différences du taux d'hydroxytyramine excrétée probablement minimisées.

De plus, l'usage de désoxypyridoxine ne saurait être retenu pour diminuer le taux des catécholamines, depuis que G. J. Martin et J. M. Beiler (374) ont montré son absence d'inhibition de la DOPA décarboxylase.

- leur inactivation par formation d'un complexe chimique avec le pyridoxal.

Cette notion rapportée par N. S. Olsen (375) bénéficie certes du crédit accordé à d'autres exemples de tels complexes et précédemment suggérés dans le cas de la thyroxine ; rien ne s'oppose à ce qu'il n'en soit pas de même pour la sécrétion des médullosurrénales, dont l'activité se verrait alors exacerbée par la carence en pyridoxine.

La démonstration de cet auteur n'emporte pas la conviction d'une relation causale de cette carence à l'hypertension créée par ligature de l'artère rénale gauche

chez le Rat adulte. Ce mode opératoire est connu pour réduire l'activité enzymatique générale au niveau du rein ischémique et en particulier celle du système d'oxydation cellulaire (376) ; l'adjonction de vitamine B6 aux préparations de foie et de rein ne donne pas aux résultats obtenus une signification particulière dans l'organe lésé.

Envisager cette détoxification des amines pressives par réversibilité des réactions de décarboxylation ou transamination ne constitue donc pas une hypothèse mieux fondée dans le cas étudié par Olsen.

D'autres auteurs sont partisans de l'action hypertensive de la pyridoxine par son rôle dans le métabolisme hydro-électrolytique.

M. L. Brown et R. L. Pike (358) évoquent ce mécanisme en annonçant la poursuite de leurs recherches sur l'éventualité de troubles électrolytiques associés ou non à l'hypertension de Rats pyridoxino-carencés.

J. M. Hsu et coll. (357) rapprochent leurs résultats de l'observation d'une hypernatrémie chez les Rats soumis à une hypertension artérielle d'origine rénale. De fait :

- le tableau noté par D. C. Laramore et A. Grollman (377) évoque bien la rétention aqueuse et la tendance hypernatrémique relevées dans la carence en vitamine B6, mais l'hypochlorémie s'oppose au taux normal (357) ou augmenté (356) du Cl sanguin, l'absence de dosage de la kaliémie chez le Rat hypertendu empêchant une comparaison supplémentaire.

Quant aux modifications si nettes de la teneur en Na et K des tissus de ce Rat, elles n'ont pas leur équivalent dans la carence en pyridoxine dont on a vu la caractérisation contradictoire.

- M. J. Fregly et coll. (378) consignent de leur côté l'absence de toute corrélation valable entre la natrémie et l'hypertension, considérée dans sa valeur comme dans sa durée. La seule curiosité à relever est l'élévation du taux sérique de Na dans la mesure où l'hypertension est provoquée sur l'animal plus jeune.

En conclusion, si les arguments passés en revue ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une hypertension artérielle induite par la carence en pyridoxine, du moins ne peut-on l'accepter avant que les recherches en cours n'aient abouti à une démonstration plus évidente.

b) Le facteur clarifiant connaît un regain d'intérêt à la suite des travaux d'auteurs japonais qui tendent à montrer la participation de la pyridoxine au "lipemia-clearing factor", système lipolytique mis en jeu dans le sang par l'injection d'héparine.

Nous avons précédemment évoqué l'intérêt de la pyridoxine dans le métabolisme des acides gras essentiels dont l'une des fonction serait de clarifier le sang lipémique à un rythme plus rapide que leurs analogues saturés, grâce à une oxydation sinon plus facile, du moins préférentielle (224).

M. Aoyama (379) va plus loin en soulignant l'action favorable de la vitamine B6 et spécialement sa forme active pyridoxal phosphate, administrée à des diabétiques : l'activité du facteur clarifiant post-héparinique s'accroît nettement tandis que les critères de la cholestérolémie, de la β lipoprotéïnémie et du rapport A/G sont les témoins d'une amélioration sensible du syndrome biochimique présenté par ces malades. L'arrêt de la pyridoxinothérapie est généralement suivi d'un retour aux valeurs initiales, et l'auteur attire l'attention sur le fait que les atteintes vasculaires s'accompagnent volontiers d'une déficience en facteur clarifiant quand, parallèlement, le cholestérol et les β lipoprotéines offrent des taux sanguins élevés.

K. Yamada et ses collaborateurs (380, 381) établissent les caractéristiques enzymatiques de la "lipoprotéine lipase" de Korn, responsable de la clarification plasmatique :

- la solution d'enzyme purifié présente un spectre d'absorption presque superposable à celui du pyridoxal phosphate,
- l'activité enzymatique est supprimée par dialyse et restaurée après adjonction de pyridoxal phosphate,
- l'héparine ajoutée se montre au contraire inhibitrice au même titre que divers produits étudiés in vitro en confirmation de travaux antérieurs,
- de plus, l'héparine injectée in vivo après marquage au S 35 n'est pratiquement pas retrouvée dans la fraction albuminique du plasma où se situe le facteur clarifiant.

Yamada arrive ainsi à la conclusion que le pyridoxal phosphate est le cofacteur nécessaire à l'activité lipolytique du système étudié, et non l'héparine jusque là considérée comme telle.

Cette notion est d'autant plus importante à consigner que l'enzyme actif serait normalement localisé à la surface interne de la paroi vasculaire, d'où il serait libéré dans le torrent circulatoire (382).

L'étiopathogénie pyridoxino-carentielle de l'athérosclérose trouve un argument supplémentaire après la confirmation de l'effet bénéfique de la vitaminothérapie B6 sur le syndrome biochimique et les lésions histologiques de l'athéromatose expérimentale du Lapin : l'injection prolongée de pyridoxal phosphate prévient l'apparition des manifestations caractéristiques, parallèlement à l'élévation du taux d'activité du facteur clarifiant (381).

Avec la confrontation des observations de Yamada et Aoyama, le métabolisme du tissu artériel requiert une attention soutenue et demande une exploration qui s'annonce riche d'enseignements.

c) Certains auteurs ont voulu connaître l'influence de la pyridoxine sur les facteurs de l'hémostasie.

B. Kommerell et H. D. Berger (383) affirment l'absence d'effet sur la coagulation sanguine de l'administration de pyridoxine à 9 malades, poursuivie 4 semaines à raison de 240 mg par jour. Il en est de même de l'association vitaminique A + E + B6 étudiée dans des conditions semblables.

R. André et coll. (314) ne trouvent pas davantage de variations aux examens successifs pratiqués chez le malade dont ils rapportent les stigmates hématologiques de carence pyridoxinique et l'amélioration par la thérapeutique spécifique.

L'absence d'hypercoagulabilité est notée par K. J. Poppen et coll. (268) qui trouvent également un nombre de plaquettes normal chez le Singe carencé en vitamine B6.

Ce n'est toutefois pas l'avis de T. D. Luckey et coll. opérant sur le Poulet (384). Ceux-ci remarquent une diminution du temps de coagulation après 4 semaines de carence et sa normalisation par des doses adéquates de vitamine B6 ; une hyperprothrom-

binémie souligne cette altération. Il y a lieu de se demander dans quelle mesure une telle action sur la coagulabilité doit être attribuée à la pyridoxine, et de plus extrapolée du Poulet à d'autres espèces ?

d) Un trouble de la perméabilité des parois vasculaires a été évoqué à plusieurs reprises, et envisagé récemment encore à l'origine des modifications histologiques observées sur l'animal carencé en pyridoxine (385).

Faut-il voir dans cette hypothèse une conséquence de l'effet de cette carence sur le métabolisme hydro-électrolytique ? ou sur celui des acides gras polyéthéniques ? Certains aspects du rôle de la vitamine B6 le donneraient à penser, mais une analyse minutieuse est indispensable avant de conclure au mécanisme d'un phénomène avec lequel nous abordons la physiopathologie artérielle.

Signalons, pour terminer, que la carence en acides gras essentiels entraîne une diminution de la résistance capillaire (234, 371) susceptible d'être prise en considération dans cette physiopathologie. Il n'est toutefois pas interdit de penser avec S. N. Shah et coll. (240) qu'une fragilité capillaire anormale puisse s'intégrer au tableau de la seule carence pyridoxinique chez des Rats recevant néanmoins une quantité adéquate de ces acides gras.

Résumé. -

Il n'est pas exagéré d'écrire que les connaissances actuelles sur le métabolisme de la pyridoxine ont été établies sous le signe de la controverse, quand ce n'est pas de la confusion.

Les étapes mêmes de ce métabolisme, considérées depuis les sources de la pyridoxine jusqu'à l'élimination de ses produits de dégradation, constituent bien souvent des sujets de discussion qui méritent d'être réglés par une exploration rigoureuse où l'on tiendra compte, en particulier :

- du choix de l'échantillonnage
- des conditions précises susceptibles d'avoir joué un rôle au moment de l'étude
- des méthodes de dosage
- du mode d'expression des résultats.

Tous ces éléments d'appréciation ont été analysés dans une confrontation que nous avons voulu la plus large possible.

Il en est de même des corrélations biochimiques que la pyridoxine présente avec les grands métabolismes, où nous avons cherché à expliquer les divergences des auteurs en attirant l'attention sur :

- le choix des animaux soumis à l'étude expérimentale
- les caractéristiques du régime alimentaire qui leur est appliqué, en particulier déficience possible d'autres composants de la ration (acides gras essentiels par exemple) ou modification du rapport protido-calorique (226)
- la technique d'étude nutritionnelle : référence à des animaux de contrôle nourris ad libitum, soumis à une restriction isocalorique, ou choisis de poids égal à celui des animaux d'expérience (278, 281)
- le mode d'instauration de la carence en pyridoxine dont on se propose d'étudier les effets : omission diététique simple, emploi associé d'antivitamines B6 dont le choix est également déterminant.

Compte tenu de la variabilité de ces caractéristiques observée dans les publications consultées, nous pouvons résumer le rôle de la vitamine B6 comme suit :

- à l'exception de réactions d'oxydation, la pyridoxine peut être considérée à juste titre comme la "vitamine du métabolisme des acides aminés".

Sa forme phosphorylée, pyridoxal phosphate, constitue le groupe prosthétique de très nombreux enzymes dont la particularité est de présenter une labilité de leur liaison apo-coenzyme, variable suivant les systèmes enzymatiques, le siège de leur activité et les conditions dans lesquelles elle s'exerce, la présence d'inhibiteurs donnés, les individus et les espèces animales considérées.

Le mécanisme de son action est par contre remarquablement stéréotypé avec la formation de complexes à structure de base de Schiff (Tableaux III et VI), le type même de réaction catalysée par la pyridoxine

répondant à des règles bien connues de dynamique chimique et l'activité enzymatique maxima à une concentration optima du pyridoxal phosphate.

- usant de la confrontation de travaux effectués dans des disciplines parfois différentes, nous pensons avoir contribué à élucider le rôle de la pyridoxine dans le métabolisme des lipides.

La biosynthèse de la sphingosine d'une part, des acides gras à longue chaîne et tout spécialement les acides polyéthéniques d'autre part, est le résultat de réactions de condensation tout à fait comparables à celles que l'on observe pour les aminoacides. Leur représentation, schématisée dans notre Tableau VIII, rend compte de l'unicité du mode d'action de la vitamine B6.

Condensation et clivage étant deux aspects du même processus, on peut se demander dans quelle mesure l'intervention du "facteur clarifiant" ne répond-elle pas au même schéma pour hydrolyser les triglycérides plasmatiques en leurs acides gras libres.

- deux stades du métabolisme glucidique sont l'objet de ce processus de condensation-clivage, suivant le sens de la réaction envisagé.

La phosphorylase commande la formation du glycogène et son utilisation par le muscle.

C'est par analogie que nous avançons l'hypothèse du rôle coenzymatique de la pyridoxine dans l'aldolase réglant la conversion hexose-trioses de la voie métabolique principale de ces sucres. Notre Tableau IX soutient la référence aux mécanismes mieux étudiés des réactions pyridoxiniques dans le métabolisme des protides.

- il en résulte pour la vitamine B6 une place importante non seulement dans le métabolisme intermédiaire mais aussi dans le bilan énergétique de l'organisme, au stade de l'utilisation calorique de la nourriture qui lui est offerte.
- enfin, la pyridoxine prend une part active au fonctionnement physiologique de certains tissus ou organes, sans que son rôle soit d'ailleurs parfaitement élucidé.

Nous avons envisagé, à cet égard, les mécanismes qu'il était possible de reconnaître à la régulation hydro-électrolytique, la pyridoxine offrant avec l'ion potassium des relations dignes d'être consignées.

Il faut reconnaître que nous avons isolé artificiellement la vitamine B6 du complexe métabolique qu'il nous faut reconstituer, au moins schématiquement, en évoquant les interrelations hormono-vitamino-enzymatiques.

Nous avons été amené, à plusieurs reprises, à considérer les rapports de l'action pyridoxinique avec diverses activités hormonales : surrénalienne, thyroïdienne, hypophysaire. Il semble que se constituent, dans certains cas au moins, des complexes pyridoxine-hormone qui ne sont pas sans rappeler les mécanismes biochimiques observés avec les acides aminés ; ainsi peut-on comprendre l'activation ou l'inhibition de l'un ou l'autre des deux composants suivant les conditions de formation de tels complexes, leurs proportions respectives, ... : la thyroxine en donne un exemple lorsque son action hypermétabolique est freinée par l'administration de pyridoxine et, à l'inverse, l'activité coenzymatique de celle-ci réduite dans le foie de l'animal thyroétoxique.

D'autre part, nous n'avons cessé de souligner la constance des relations entre les enzymes pyridiniques : il n'est pas sans intérêt de reconnaître avec P. G. Tulpule (386) la diminution de la teneur en pyridine nucléotides du foie et du sang de l'animal carencé en vitamine B6 malgré la supplémentation en tryptophane et nicotinamide d'un régime dépourvu d'acide nicotinique. Bien que A. Knapp envisage un mécanisme compensateur de la formation d'acide nicotinique depuis l'acide xanthurénique (387), cette déficience secondaire pourrait entraîner une réduction de l'activité des systèmes déshydrogénasiques à coenzyme DPN, expliquant du même coup l'effet dépressif général observé dans l'oxydation de métabolites tels que les acides glutamique, lactique, butyrique, etc...

Le coenzyme A n'est pas un facteur des moins essentiels au métabolisme général ; or son taux hépatique est notablement altéré chez le Rat pyridoxino-carencé dont la diète est cependant pourvue en acide pantothénique (227).

Des relations que la pyridoxine présente avec les autres vitamines du groupe B, notons que la carence en vitamine B6 appauvrit l'organisme en vitamine B12, dont l'absorption digestive est entravée (388), et la déficience isolée entraînerait de son côté une augmentation de l'activité transaminasique du sérum (389).

Il n'est pas jusqu'à la vitamine C qui n'influe sur le métabolisme de la pyridoxine dont le taux d'excrétion urinaire (acide 4, pyridoxique) suit parallèlement la richesse du régime en acide ascorbique (390). Une corrélation semblable existerait en retour entre le taux surrénalien de cet acide ascorbique et l'apport de vitamine B6 (278), corrélation non confirmée par certains ou seulement dévoilée par l'artifice d'un mode expérimental particulier (360, 361).

C'est dire combien le tableau de la seule avitaminose B6 est difficile à obtenir à l'état pur, son étude délicate et l'interprétation des résultats complexe. Comment ne pas assister, dans ces conditions, à des divergences d'opinions apparemment irréductibles ?

AVITAMINOSE

Manifestations. -

Inspiré des descriptions largement détaillées dans la bibliographie consultée jusqu'à présent, le tableau sommaire des signes cliniques et biologiques de l'apyridoxinose est dressé comme suit.

Par le besoin dont les répercussions se font sentir aussi bien dans le règne végétal qu'animal, la pyridoxine manifeste une universalité dont H. Thiers (7) donne une illustration en citant la sensibilité de la racine excisée de la Tomate à la carence en vitamine B6. Rappelons par ailleurs son rôle sur la croissance de divers microorganismes, dont plusieurs auteurs ont tiré parti pour mettre au point des méthodes microbiologiques de dosage de cette vitamine.

1° - Dans le règne animal, les Vertébrés ne sont pas les seuls à nécessiter la présence de pyridoxine pour leur croissance ou le maintien d'un fonctionnement physiologique normal ; mais ce sont les Mammifères qui ont fait l'objet des études les plus nombreuses, l'observation des symptômes de carence chez l'animal permettant d'établir, dans une certaine mesure, les cas cliniques justiciables chez l'Homme de la pyridoxinothérapie.

Des Mammifères inférieurs, le Rat semble constituer l'animal de choix ; du moins est-il le plus largement utilisé depuis les expérimentations initiales de P. György (1-4) et la référence (6) à la classique "acrodynie" dont György lui-même se défend d'avoir choisi la dénomination par identité avec l'acrodynie humaine (391) :

- dermite symétrique et bilatérale des extrémités
- touchant principalement les pattes, le museau, les narines, les oreilles,
- faite de tuméfaction, d'érythème, d'encroûtement avec chute des poils puis desquamation,

- la base de la queue peut s'ulcérer et se nécroser
- le pourtour des yeux peut également être atteint par la tuméfaction.

L'expérimentation de la carence en pyridoxine chez les Primates (392) apporte l'avantage d'une observation de plus longue durée sur un organisme dont la physiopathologie est la plus proche de celle de l'Homme.

Les résultats obtenus chez les animaux carencés indiquent :

- une perte de l'appétit
- un retard ou un arrêt de la croissance, avec chute de poids
- une altération de la peau et des phanères, soit dans le tableau de l'acrodynie du Rat ou moins systématisée : modifications du pelage, alopecie, fissurations épidermiques
- des troubles du comportement : abattement, apathie ou au contraire hyperirritabilité
- des troubles neuromusculaires : tremblements, ataxie, paralysie, convulsions épileptiformes
- des troubles de la reproduction,
- une anémie généralement hypochrome et microcytaire
- des troubles divers parmi lesquels une atteinte cardiovasculaire qui sera étudiée en deuxième partie.

2° - Chez l'Homme, l'observation des divers symptômes de l'avitaminose B6 procède :

- de l'expérimentation directe par application d'un régime pyridoxinoprive, habituellement volontaire (40-44, 393) ou recherchée dans un but thérapeutique (162), parfois involontaire comme la carence vitaminique d'un lait commercialisé aux Etats-Unis et dont les investigateurs se sont fait l'écho dès 1954 (141, 145, 394, 395) ;
- de l'épreuve thérapeutique chez des malades présentant des symptômes variés, généralement polycarentiels où l'échec de la vitaminothérapie B1, B2, PP est constaté dans un premier temps (145, 315, 316), ou évoquant un certain parallélisme avec des symptômes observés chez l'animal ;
- du dépistage biologique de l'apyridoxinose.

a) Le tableau de cette avitaminose est rarement complet : nous avons vu le nombre des facteurs qui interviennent dans l'altération carentielle des diverses fonctions organiques. Les accidents cliniques sont souvent estompés, frustes, voire réduits à des troubles digestifs banaux, ou même latents, que les tests biologiques permettent alors seuls d'attribuer à la déficience en pyridoxine (53). De plus, il n'est pas possible de différencier les signes de la carence aigüe et de la carence chronique.

Nous retrouvons un ensemble de troubles superposable au précédent :

- troubles digestifs : anorexie, état nauséux, douleurs abdominales
- diminution du poids
- lésions cutané-muqueuses : dermite séborrhéique ou pellagroïde, glossite, stomatite, chéilite
- troubles psychiques : léthargie, dépression et confusion mentale, ou nervosité, irritabilité, insomnie
- troubles neuromusculaires : asthénie, difficulté à la marche ; névrites et polynévrites, dysesthésies ; convulsions
- toxémie gravidique
- anémie hypochrome et microcytaire, avec atteinte de la formule blanche.

b) L'acrodynie infantile mérite une attention particulière dans la mesure où les travaux qui lui ont été consacrés permettent de comprendre certains succès de la pyridoxinothérapie en pathologie artérielle.

Si l'on admet que l'acrodynie expérimentale du Rat, même envisagée comme un syndrome non spécifique témoin d'un déséquilibre alimentaire (396, 397), constitue la traduction d'une avitaminose B et que la carence en vitamine B6 est plus spécialement responsable du tableau clinique que nous avons rappelé, nous pouvons suivre G. Frontali (398) dans le parallélisme qu'il établit entre les premières descriptions de P. György sur le Rat et les manifestations présentées par les 10 enfants chez lesquels il instaure avec succès le traitement curatif par la pyridoxine.

Bien que György rejette un peu plus tard l'hypothèse d'une déficience de l'une quelconque des vitamines du complexe B2 (391), la genèse des troubles acrodyniques observés par Frontali supporte plus qu'une analogie grossière avec l'étiologie carentielle de l'acrodynie du Rat. En effet :

- les circonstances d'apparition sont faites du déséquilibre alimentaire d'un régime riche en sucres et graisses saturées, et relativement pauvre en protides et acides gras essentiels, tous facteurs qui contribuent à accentuer la déficience en pyridoxine dont la teneur est déjà réduite dans la diète ;
- la connaissance de facteurs favorisants, en particulier individuels, suffit à expliquer le faible pourcentage d'acrodynie typique que l'auteur relève sur les 1.600 enfants examinés pendant 3 ans. L'expérience américaine involontaire de l'alimentation par un lait déficient en pyridoxine constitue à cet égard une démonstration éclatante (394, 395) ;
- la réponse à l'administration de pyridoxine est constamment positive chez les 9 enfants suivis, quand les vitamines B1, B2, C et les acides nicotinique et pantothénique n'apportent pas d'amélioration appréciable. Qui plus est, les signes cliniques se maintiennent ou s'accroissent tant que le régime initial est poursuivi, et réapparaissent à l'arrêt du traitement pyridoxino-dietétique ;
- le tableau clinique lui-même offre un certain nombre de points communs avec les divers symptômes de la carence en vitamine B6 observés chez l'animal aussi bien que chez l'Homme, et au-delà des limites du seul syndrome acrodynique cutané dont nous ne cherchons pas à faire l'analyse pathogénique comparée.

L'observation par R. Bosc (399) de succès identiques de la pyridoxinothérapie dans 3 cas d'acrodynie infantile grave, où l'emploi d'autres vitamines B était resté sans effet, n'a pas empêché que divers auteurs reconnaissent à cette atteinte des étiologies variées qui l'engendreraient suivant un mode pathogénique identique ?

Il est intéressant de noter que certaines des étiologies proposées peuvent se ramener à une carence en pyridoxine.

Origine toxique : parmi les intoxications retenues, le mercure et l'arsenic sont le plus souvent invoqués.

R. Debré et M. Lelong (400) soulignent cependant la distinction qu'il y a lieu de faire entre l'acrodynie et l'intoxication hydrargyrique. Ph. Seringe pose le problème d'un terrain digestif

favorisant, au su d'une communication de Coirault (401) : l'achlorhydrie gastrique pourrait transformer le calomel, préalablement ingéré, en oxyde de mercure toxique inhibant le métabolisme de la vitamine B6.

Avec cette opinion, nous retrouvons la notion du rôle compétitif attribué par H. A. Schroeder (77) à divers ions métalliques pour la chélation des bases de Schiff que le pyridoxal phosphate forme avec les acides aminés en particulier, et qui constituent la base du mode d'action enzymatique de la vitamine B6. Le mercure déplaçant le métal normalement requis, la réaction enzymatique correspondante serait inhibée, la carence pyridoxinique induite et l'apport vitaminique en excès nécessaire pour corriger ce trouble.

S'il n'existe pas de démonstration évidente de ce processus, du moins est-il rendu vraisemblable par l'observation de l'antagonisme pyridoxine - arsenic tel qu'il est mis en évidence chez le Rat : A. Knapp et coll. (402) envisagent d'ailleurs aussi bien la formation d'un complexe qui constituerait une inactivation de l'un ou l'autre de ses composants suivant leurs proportions respectives dans l'organisme.

Origine endocrinienne : discutée par G. Frontali (398) plus comme une pathogénie, cette hypothèse nous ramène, par certains aspects, aux données précédemment passées en revue : formation de complexe pyridoxine - thyroxine en particulier, expliquant très bien la normalisation, sous vitaminothérapie, du métabolisme de base notablement élevé chez 3 des jeunes malades étudiés par cet auteur, en même temps que régressent les signes d'hyperthyroïdie apparente et que s'élève la pyridoxinémie.

Origine infectieuse : retenue dans quelques cas particuliers, elle semblerait ne pas correspondre exactement au syndrome actuellement décrit (403). Sans entrer dans cette discussion, notons que l'infection peut constituer un facteur favorisant en aggravant par exemple une carence en pyridoxine jusque là latente ; il est utile de rappeler ici l'observation par R. W. Vilter et coll. (43, 44) du défaut de résistance à un germe urinaire chez le sujet carencé, défaut corrigé par la vitaminothérapie.

Si diverses étiologies peuvent être avancées pour l'acrodynie humaine, il apparaît que l'origine pyridoxino-carentielle supporte un bon nombre d'observations.

C'est par l'analogie des manifestations cliniques de cette acrodynie et des symptômes présentés par une Femme atteinte d'artérite digitale que J. R. d'Eshougues et coll. (404) introduisent la pyridoxine dans la thérapeutique de cette affection avec le succès qu'on analysera plus loin.

Besoins en pyridoxine. -

1° - Chez le sujet normal, il résulte de la revue du rôle métabolique de la pyridoxine, que la notion de besoin est assez difficile à définir avec précision.

S'agit-il en effet d'équilibrer la ration alimentaire en rapportant la quantité de vitamine B6 à la valeur calorique globale de celle-là, comme on le calcule habituellement pour la thiamine ? L'intérêt métabolique des acides gras essentiels fausse quelque peu cette évaluation malgré la correspondance calorique de l'apport quantitativement similaire de leurs analogues saturés.

Doit-on considérer le maintien de l'efficacité normale de l'utilisation de la nourriture ou du taux maximum de la croissance ? Le Poulet aurait ainsi besoin de 2,2 mg de pyridoxine dans le premier cas, environ 7 mg dans le second, par kilo d'ingesta (405) ; le Rat, de 1 mg et 4 mg dans les mêmes conditions (129) et le Singe, approximativement 0,5 et 2 mg par jour (249), soit dans le même rapport que pour le Poulet.

Il n'est pas surprenant que le besoin en pyridoxine soit proportionnellement plus élevé pour assurer la croissance que pour maintenir les fonctions physiologiques normales de l'adulte.

I. Leitch et A. Hepburn (125) le soulignent en justifiant l'évaluation des besoins en fonction directe du "turn over" énergétique de l'organisme et trouvant sensiblement le même chiffre pour l'enfant et l'adulte.

Mais il faut également penser aux exigences propres à chaque système enzymatique ou métabolisme requérant la pyridoxine, à chaque tissu ou organe, pour assurer un fonctionnement physiologique normal chez le sujet considéré. L'exemple des enfants pyridoxino-dépendants est évocateur de la différence qu'il

peut y avoir entre les besoins accrus d'une fonction particulière et ceux habituels de l'organisme tout entier : 2,4, voire plus de 10 mg de vitamine B6 par jour sont nécessaires pour empêcher l'apparition des convulsions dues à la carence pyridoxinique si particulière de ces nourrissons (163-165) quand les besoins à cet âge de la vie sont de l'ordre de 0,2 à 0,5 mg (406). Cette dernière publication de O. A. Bessey et coll. fait état d'une dissociation entre un test au tryptophane normalisé par l'administration de 0,4 mg et les convulsions d'un enfant exigeant parallèlement 5 mg de pyridoxine pour disparaître, et toujours au moins 2 mg en supplément du régime pour en prévenir la réapparition.

Bien que de tels exemples nous fassent passer insensiblement de l'action vitaminique de la pyridoxine à son action pharmacologique, on peut admettre pour besoin quotidien moyen de l'Homme, soumis à un régime normalement équilibré, la valeur de 2 mg, comparable à celle retenue pour le Singe (249, 407).

Les publications anglo-saxonnes font état de valeurs parfois inférieures (125, 145) quand H. Thiers en France (7) puis V. V. Efremov en URSS (408) rapportent les chiffres un peu plus élevés de 2 à 4 mg de pyridoxine par jour.

2° - Variations

a) l'état physiologique du sujet intervient pour augmenter cette valeur moyenne, au moins dans deux cas :

la croissance - Si certains auteurs ont établi la courbe du besoin journalier en pyridoxine en fonction du poids de l'individu, et précisé la valeur minima de 0,03 mg par kilo chez l'adulte (408), O. A. Bessey et coll. (406) donnent pour le nourrisson 0,2 à 0,5 mg par jour et V. V. Efremov (408) détaille ainsi les besoins vitaminiques B6 par tranche d'âge après avoir réuni les chiffres publiés par ailleurs (confusion de référence probable pour ceux attribués à György) :

- au-dessous de 1 an		0,5 mg pro die
- de 1 à 3 ans		1 mg
- de 4 à 12 ans		1,5 mg
- au-dessus de 13 ans		2 mg

la grossesse - M. Wachstein et ses collaborateurs (87, 409) recommandent la dose quotidienne de 10 mg de pyridoxine qui normalise le test au tryptophane altéré dans cet état ;

par contre, la diminution de la transaminasémie chez les gens âgés, de 0,8 unité par décade selon E. Ranke et coll. (133), ne permet pas d'affirmer que le besoin en vitamine B6 augmente avec l'âge comme tend à le suggérer D. B. Coursin (72), mais traduit plutôt l'état de carence relative que ces sujets présentent, probablement par la convergence de plusieurs facteurs primaires parmi lesquels le régime alimentaire ne serait pas le moindre, les auteurs n'ayant pas contrôlé l'équilibre de la diète.

Un aspect analogue est retrouvé chez l'animal âgé, où la diminution du taux sanguin affecte d'ailleurs beaucoup plus les autres vitamines du groupe B (410).

Quant au sexe, tous les auteurs sont unanimes à reconnaître dans les différentes espèces animales étudiées que les besoins en pyridoxine sont nettement plus élevés chez les mâles que chez les femelles, environ 5 fois selon H. M. Sinclair (371) qui ne peut y trouver qu'une raison obscure.

Cette question est d'importance si l'on en rapproche le fait que la Femme ne voit apparaître de signes d'athérosclérose qu'après la période d'activité endocrino-génitale qui lui est propre, que celle-ci prenne fin spontanément ou par le fait d'une intervention prématurée. Il semble que, dans le cadre d'une étiopathogénie pyridoxino-carentielle de cette affection, les hormones sexuelles femelles interfèrent avec le métabolisme de la pyridoxine en manifestant une sorte d'effet protecteur à l'égard d'une telle carence

Mécanisme : synergie physiologique, métabolique ou même biochimique ? Il est troublant de juxtaposer les effets bénéfiques de l'hormonothérapie femelle chez l'Homme suspect d'athéromatose et la notion de complexes pyridoxine - substrat. L'hypothèse d'un tel complexe dans le cas qui nous préoccupe n'est pas invraisemblable, si elle reste à démontrer :

- l'existence d'un complexe pyridoxine-thyroxine est suggérée par un certain nombre de faits, précédemment analysés ;
- si l'on peut songer ici à l'effet activateur d'un complexe pyridoxine-folliculine par exemple, rien n'empêche de conce-

voir le schéma inverse d'un complexe inhibiteur pyridoxine-testostérone dont l'effet serait contrarié par la sécrétion antagoniste durant la période folliculinique ?

b) Le régime alimentaire conditionne pour sa part un accroissement des besoins en vitamine B6.

Rappelons que l'animal, expérimentalement, est plus sensible à la carence en pyridoxine que sa diète est plus riche en protides, particulièrement en caséine (181, 182, 225, 396, 397), en graisses saturées et plus pauvre en acides gras essentiels. Son alimentation par des produits hautement élaborés tels que certaines rations de combat utilisées par l'armée américaine produit le même effet (411, 412).

Il en est de même chez l'Homme. L'expérimentation conduite par R. S. Harding et coll. (124) sur 9 volontaires exclusivement nourris avec des rations semblables, du type C, a permis de conclure à l'augmentation relative des besoins en pyridoxine lorsque la diète est composée d'aliments raffinés et consommés dans certaines conditions de stockage : l'apport vitaminique déjà réduit par lui-même s'oppose en effet au pourcentage élevé des protéines et des graisses animales saturées contenues dans cette ration C.

H. A. Schroeder (77) avait déjà émis l'hypothèse d'un tel accroissement des besoins par l'emploi d'un régime fait d'une teneur basse en pyridoxine mais surtout d'un déséquilibre dans sa composition nutritive, et H. M. Sinclair (371), souligné de son côté la similitude des causes appauvrissant certains aliments en pyridoxine et acides gras essentiels, le pain en particulier.

Ce déséquilibre de la ration est rappelé plus loin dans la signification de la carence d'apport en vitamine B6.

c) L'environnement de l'individu réunit les agressions dont son organisme est l'objet. On peut d'ores et déjà préciser que divers "stress" contribuent à accroître les besoins en pyridoxine, et ceci est d'autant plus intéressant à consigner qu'on accorde à de telles agressions une place importante en pathologie vasculaire.

L'infection augmente le besoin vitaminique B6 dans la mesure où l'organisme carencé se montre plus sensible à ses agents, qu'il s'agisse de germes figurés (413), de toxine préalablement isolée (414), de virus (176, 415) ou de Rickettsies (416).

C'est ainsi que l'observation permet d'apprécier la diminution de la résistance de l'animal carencé à l'infection, par

- la réduction du taux des anticorps
- l'accroissement du taux de mortalité
- la gravité des lésions à la nécropsie
- la diminution d'intensité de réactions cutanées d'hyper-sensibilité

malgré des expérimentations parfois moins convaincantes, des anomalies comme W. B. Leftwich et G. S. Mirick (417) en observent chez la Souris, et certaines confusions (415, 416).

La diminution de la résistance serait plus nette que la carence pyridoxinique serait elle-même plus ancienne, aucune trace d'anticorps sérique n'étant par ailleurs décelable lors d'une inoculation légère. Ces notions ont été mises à profit pour sensibiliser le dépistage de la déficience en vitamine B6 suivant un mode opératoire particulier (411).

Les travaux de R. W. Vilter et coll. (43,44), E. F. Rabe et M. Plonko (418) démontrent chez l'Homme l'existence de besoins en pyridoxine accrus par des infections aiguës ou chroniques.

Les intoxications ont été précédemment évoquées : A. Knapp et coll. (402) notent, après ingestion d'arsénite, un taux de mortalité plus faible et une durée de survie du Rat plus longue à mesure qu'on élève la dose de pyridoxine administrée préventivement, et rapprochent de ces résultats la constatation d'une carence en vitamine B6 chez un malade traité par arsénothérapie. L'intoxication mercurielle envisagée pour l'origine de l'acrodynie infantile pourrait entraîner une carence analogue.

Le tétrachlorure de carbone déprime le métabolisme de la pyridoxine et en réduit la teneur dans les organes (419) ; les lésions hépatiques qu'il provoque sont rapidement améliorées par la vitaminothérapie B6 (283).

Le froid avait été reconnu dès 1938 pour accélérer l'apparition de l'acrodynie du Rat, augmentant ainsi ses besoins en pyridoxine pour assurer une résistance normale. P. György (420) évoquait même la comparaison entre le premier aspect de cette acrodynie et les engelures connues chez l'Homme.

D. A. Vaughan et L. N. Vaughan (421) confirment l'influence du froid sur les besoins du Rat en étudiant son adaptation en fonction de taux variés de pyridoxine. Pour ces auteurs, le mécanisme de cette influence serait expliqué par l'augmentation des ingesta, plus particulièrement protidiques, non suivie par l'accroissement correspondant de l'apport vitaminique B6 nécessaire.

A. R. Ratsimamanga et Mme M. Nigeon-Dureuil (422) penchent pour une dépression de l'activité corticosurrénalienne quand ils interprètent le test de résistance au froid et à l'inanition chez l'animal carencé. C'est en réalité plus une étude de l'agression que constitue la déficience pyridoxinique, dans le cadre du syndrome général d'adaptation de Selye, que l'analyse inverse qui nous intéresse ici ; retenons le mérite que ces derniers investigateurs ont d'éclairer, sous un jour particulier, les interrelations vitamino-hormonales où la pyridoxine joue un rôle certain.

La chaleur excessive entrainerait les mêmes conséquences selon K. Fujioka, étudiant la réduction de la teneur en vitamine B6 et acide 4, pyridoxique du sang et des organes de Lapins avec l'élévation de la température ambiante (423-425) ; l'élimination urinaire évolue dans le même sens, probablement compensée par une sudation accrue.

Le bruit constitue un facteur non négligeable depuis que D. B. Coursin (394) eût rapporté l'effet défavorable de la stimulation acoustique sur la réponse clinique et électroencéphalographique de nourrissons carencés par un allaitement déficient en pyridoxine. La supplémentation vitaminique a normalisé l'excitabilité excessive du système nerveux central de ces enfants.

Dans une série d'expériences sur l'animal (426-428), S. Nishida observe l'effet d'une stimulation sonore chronique sur le métabolisme de la vitamine B6 :

- fuite urinaire des formes vitaminiques aussi bien que de l'acide 4. pyridoxique, débutant sitôt après le départ de l'expérience et atteignant son maximum en une semaine, avant de s'estomper et faire place à une suite d'oscillations qui ramènent progressivement leurs concentrations respectives aux valeurs enregistrées 4 semaines avant ;
- retentissement sur la teneur correspondante des organes et du sang, atteignant ses valeurs minima avec un décalage d'environ 1 semaine avant d'esquisser une remontée le 26^{ème} jour ;
- l'épreuve de charge en pyridoxine révèle une imprégnation tissulaire plus rapide et une élimination urinaire plus importante que chez les témoins ; les résultats sont plus frappants que la stimulation sonore a été poursuivie plus longtemps ;
- l'excision de la zone auditive corticale supprime ces effets.

Pour mieux souligner la valeur du syndrome d'adaptation de Selye, Nishida obtient les mêmes résultats par l'injection d'adrénaline (429). La notable réduction qu'il enregistre dans la teneur tissulaire en pyridoxal dès la 30^{ème} minute suivant l'injection, la diminution parallèle du taux de l'acide 4. pyridoxique, l'absence d'effet significatif après l'administration de pilocarpine, concourent à situer l'antagonisme adrénaline - vitamine B6 au niveau du rôle métabolique de celle-ci.

Ne retrouverait-on pas le même mécanisme de la formation d'un complexe enzyme - substrat ?

Toujours est-il que divers stimuli sont également retenus pour entraîner une déficience relative en pyridoxine :

- l'activité physique, sous la forme des mouvements du nourrisson ou de la prise de sa nourriture, accentue la souffrance pyridoxino-carentielle de son système nerveux central (394).
- l'activité intellectuelle, ou l'état émotionnel propres à la préparation d'examens scolaires expliqueraient la baisse du taux sanguin de pyridoxine observée par K. E. Cheslock et M. T. McCully chez des étudiants des deux sexes (112).

Face à la demande de pyridoxine par l'organisme, nous allons voir comment celui-ci obtient normalement la satisfaction de ses besoins et les différents facteurs d'apparition d'une carence vitaminique B6.

Conditions d'apparition. -

R. W. Vilter (145) écrivait en 1955 : "la vitamine B6 est si largement distribuée dans la nature que seules des circonstances inhabituelles peuvent faire apparaître un état de carence alimentaire", et H. Thiers (7) exprimait de son côté la même opinion en posant la question d'une apyridoxinose spontanée chez l'Homme.

Il est de fait que la consultation des tables de composition des aliments permet de se faire une idée précise de la répartition de la pyridoxine dans un nombre d'articles très variés, de consommation courante par des populations d'habitudes diététiques différentes.

Nous avons réuni, dans nos Tableaux IV et V, les teneurs moyennes des aliments les plus courants en nous inspirant des résultats publiés dans divers pays et nous référant plus particulièrement aux tables produites en France par Mme L. Randoin et ses collaborateurs (99). M. G. Hardinge et H. Crooks (430) publient des tables analogues dont les valeurs se rapportent plus spécialement à l'alimentation américaine.

Nous avons suffisamment détaillé les éléments d'appréciation des teneurs en pyridoxine des aliments consommés pour ne pas y revenir ici.

Il est classique de distinguer les causes de carence vitaminique en 3 catégories :

1° - Carences d'apport

a) Il est certainement exceptionnel de constater l'existence d'une carence de l'apport vitaminique B6 dans sa valeur absolue.

Ce peut être le fait de l'alimentation observée dans des pays sous-développés ou dans certaines fractions de la population dont les conditions de vie sont encore actuellement misérables. Tels sont les cas de polycarences B que nous avons déjà eu l'occasion de citer, où la supplémentation pyridoxinique est venue compléter l'apport des vitamines B1, B2 et PP; A. C. Lacroix et coll. (431) rapportent les effets bénéfiques de la pyridoxinothérapie chez des sujets musulmans de la population algérienne à l'état de malnutrition collectif, dont l'origine réside dans leurs traditions alimentaires particulières et la traduction clinique prend l'aspect d'oedèmes de carence sous la forme d'un myoedème brachio-thoracique.

Ailleurs, il pourrait s'agir de valeurs limites d'une alimentation cependant riche en nutriments essentiels. Les auteurs s'accordent en effet pour reconnaître aux régimes de composition courante une teneur en pyridoxine plus faible que ne le laisse prévoir la connaissance des sources naturelles de vitamine B6. Contentons-nous de rappeler les causes de cet appauvrissement :

- les procédés industriels de préparation - techniques de meunerie, fabrication du pain, confection des pâtes alimentaires; préparations diverses de laits parmi lesquels ceux distribués en poudre ont une teneur en pyridoxine la plus proche de celle du lait frais (394), fabrication des fromages; industries de la conserve, ...
- les modes de conservation - salaison, congélation, stérilisation par la chaleur; il n'est pas jusqu'à la plus récente technique introduite dans ce domaine, la γ -irradiation, qui ne soit responsable d'une réduction de la teneur initiale en vitamine B6 des aliments ainsi traités (432);
- la durée du stockage avant consommation intervient dans le même sens, surtout dans certaines conditions de température (124) ou de traitement (432);
- les manipulations culinaires, la cuisson en premier lieu, constituent un élément important sur lequel insistent H. Gounelle et M. Leclerc (433) lorsqu'ils dosent la teneur résiduelle en vitamine B6 de divers légumes, frais ou de conserves, dans l'assiette même du consommateur.

C'est ainsi que H. A. Schroeder (77) se demande si le régime de l'Américain moyen comporte une richesse adéquate en vitamine B6, devant l'étude statistique qu'il emprunte à Katz et Stamler de l'incidence de l'athérosclérose avec les habitudes ali-

mentaires de plusieurs contrées du globe. Il s'appuie sur l'évaluation à environ 1-1,5 mg de l'apport quotidien de pyridoxine dans une diète hospitalière.

Pour la même teneur du régime hospitalier étudié de son côté, R. W. Vilter estime initialement (145, 434) les besoins quotidiens en pyridoxine facilement couverts, puis revient à une opinion plus réservée (141) devant les résultats obtenus par G. E. Boxer et coll. (86) pour le taux sanguin de pyridoxal phosphate chez l'adulte, comparativement plus faible que celui du nourrisson ou des animaux de laboratoire, ou pour son taux leucocytaire nettement moindre chez l'enfant de New-York que chez le Cubain de même âge mais de classe sociale plus pauvre. L'observation de valeurs encore plus basses, pour ce dernier taux, dans un groupe d'athéroscléreux rejoint la question posée par Schroeder.

Il est toutefois nécessaire d'attirer l'attention sur le fait que les estimations quantitatives de la pyridoxine apportée par un régime de composition moyenne étaient basées sur les résultats, probablement sous-évalués, de méthodes de dosage qui se sont depuis améliorées. Si I. Leitch et A. Hepburn (125) avancent pour le régime anglais de 1955 la teneur moyenne de 2,3 mg de pyridoxine par jour et par personne alors qu'elle était précédemment évaluée à moins de 2 mg, A. S. Mangay Chung et coll. (435) précisent cette teneur pour trois types de rations consommées aux USA, dont ne reste inférieure à 2 mg que celle du menu correspondant au budget le plus pauvre de 1957.

b) Mais la notion de valeur absolue de l'apport vitaminique B6, par ailleurs satisfaisante en regard du besoin moyen comparativement assez bas dans l'esprit des auteurs anglo-saxons, s'estompe au bénéfice de celle de carence relative par déséquilibre vitamino-nutritif de la diète.

Nous l'avons envisagée en rapportant les besoins en pyridoxine à la composition du régime alimentaire. Le déficit en vitamine B6, qui trouve son explication dans le rôle qu'elle joue à l'égard des trois grands métabolismes, peut être le fait d'une alimentation :

hyperprotidique - Telle est l'opinion de R. S. Harding et coll. (124) pour la consommation de certains types de rations de combat utilisées dans l'armée américaine.

D. B. Coursin (394) observe pour sa part la réapparition de convulsions chez des enfants soumis à un lait commercial pauvre en pyridoxine et dont l'état est amélioré par l'administration d'eau lactosée simple, quand on ajoute des protéines : la dose nécessaire de vitamine B6 doit être augmentée pour normaliser l'état de ces enfants.

Il apparaît que le type de menu correspondant au budget le plus riche étudié par A. S. Mangay Chung et coll. (435) est relativement déficient en pyridoxine avec sa teneur moyenne de 2 mg par jour et par personne, pour les 130 g de protides qu'il comporte; les menus de budget économique ou pauvre sont à cet égard mieux équilibrés :

- 2,7 mg pour 116 g de protides
 - 1 mg - 31 g - -

Les exemples ne manquent pas de déficiences analogues chez l'animal où l'introduction de caséine en particulier a permis toute une série d'expérimentations sur la carence en pyridoxine ; nous les avons précédemment passées en revue.

C'est une démonstration supplémentaire que nous offrent les participants d'un récent symposium consacré à la suralimentation, d'ailleurs à leur insu, il faut bien le reconnaître :

- E. Halac (436) rapporte son expérimentation de l'effet de "stress" variés, comparables à ceux dont les enfants peuvent être l'objet, chez des Rats soumis par ailleurs à une diète de taux protidiques différents, l'un considéré comme normal avec 27 % du poids de la ration en caséine, l'autre hyperprotidique avec 64 % . La diète, isocalorique et de composition vitaminique vraisemblablement constante dans les 2 cas malgré l'absence de précisions sur ce point , est fournie ad libitum.

La lecture des résultats met en lumière l'existence d'une carence relative en pyridoxine dans le groupe de Rats soumis au régime hyperprotidique :

- courbe de poids progressivement moins élevée que chez les témoins, avec un écart significatif après 75 jours d'expérience
- poids des organes, relativement à celui du corps, plus élevé
- pourcentage des graisses de réserve abaissé, quand celui de l'eau et des protéines corporelles s'accroît comparativement

- réponse constamment défavorable aux épreuves où sont confrontés les 2 groupes de Rats : moindre endurance à l'exercice forcé à + 5°C, durée de survie au jeûne plus courte bien que discutable, tendance à un taux de mortalité un peu plus élevé par irradiation totale du corps et nettement supérieur après l'administration d'un convulsivant.

La soustraction des protides de ce régime fait apparaître une normalisation passagère de la déficience en pyridoxine, sous la forme d'une chute de poids moins rapide que celle enregistrée chez les animaux de contrôle soumis à la même restriction pendant les 3 premières semaines, les courbes étant ensuite parallèles et l'absence des protéines indispensables se faisant sentir dans les 2 groupes avec toutefois une accentuation dans celui initialement suralimenté.

- L. J. Filer confirme des observations similaires chez le Porc, dans la discussion qui a suivi l'exposé de ces résultats, et A. E. Harper souligne l'élévation du taux de l'urée sanguine dans des conditions comparables.

K. Schreier met l'accent sur le caractère illusoire d'une supplémentation en acides aminés chez l'enfant, dont l'hyperamino-acidurie générale déclenchée par l'administration de lysine à raison de 100 mg par kilo de poids répond, au moins en partie, à la fuite urinaire d'azote aminé reconnue dans la carence en pyridoxine (177, 182).

- Rien ne manque au tableau de l'apyridoxinose modérée méconnue par E. Halac dont le mérite est cependant de démontrer l'absence de toute réserve protidique de l'organisme, contrairement à ce que l'on observe pour les lipides, et d'évoquer le taux optimum des protéines alimentaires qui assure un développement normal tout en préservant de l'apparition des affections dégénératives vasculaires et rénales.

Au cours du même symposium, le déséquilibre de la diète a été illustré de façons différentes par trois auteurs plus particulièrement : N. S. Scrimshaw rapporte l'exemple d'une exacerbation de la carence en vitamine A jusqu'alors latente de populations sous-alimentées, dès qu'on améliore l'apport de l'un des nutriments comparativement aux autres restés déficients ; W. R. F. Collis décrit son expérience des camps de concentration en 1945,

où des individus sont morts après supplémentation en protéines de leur maigre ration, à l'exclusion des glucides ; et C. Williams met l'accent sur les possibilités d'adaptation de tels sujets à un régime sous-alimenté qui n'en reste pas moins équilibré.

hyperlipidique - Il s'agit surtout du rapport graisses saturées / acides gras essentiels avec lequel nous sommes familiarisé et dont l'importance est retenue par H. A. Schroeder (77) dans son hypothèse étiopathogénique de l'athérosclérose.

L'expérimentation de R. S. Harding et coll. (124) apporte des arguments dans le même sens.

hypercalorique, selon le point de vue volontiers soutenu par I. Leitch et A. Hepburn (125).

A cet égard, le régime "riche" consommé aux Etats-Unis (435) est déficitaire en pyridoxine si on le compare au régime moyen du Royaume Uni :

- 2 mg pour 3.000 calories dans le 1^{er} cas
 - 2,3 mg - 2.600 - - - 2^{ème} -

et 2,7 mg pour les 2.500 calories,

- 1 mg - - 1.100 - - , des régimes américains "bon marché" et "pauvre" respectivement.

hypoprotidique mais hyperglucidique, comme le relèvent séparément G. Frontali (398) et A. C. Lacroix et coll. (431), conjointement à la diminution probable du taux absolu de l'apport pyridoxinique qui en est d'ailleurs la conséquence.

Toutes les combinaisons sont possibles pour entraîner un déficit relatif en pyridoxine que les diététiciens, dans leur ensemble, ne considèrent toutefois pas encore avec autant d'attention qu'on le fait par exemple pour la thiamine dans son rapport aux glucides de la ration.

Si l'on rapproche de ces données l'augmentation des besoins individuels que conditionnent les nombreuses agressions dont

l'organisme est l'objet, on comprend l'incidence particulièrement élevée de l'athérosclérose dans les sociétés occidentales dont le mode de vie et les habitudes alimentaires sont retenus pour avoir une lourde part de responsabilité dans l'étiologie de cette affection.

La population américaine en constitue un exemple dont l'étude est riche d'enseignements ; l'intérêt de cette étude apparaît dans notre analyse.

2° - Carences d'absorption

a) L'absorption digestive de la pyridoxine ne trouve pas d'obstacles au niveau de l'intestin grêle si ce n'est l'éventualité de troubles pathologiques dont l'effet ne se limite d'ailleurs pas à la seule vitamine B6 : c'est le domaine des diarrhées au long cours et peut-être des modifications de la flore intestinale, comme on le connaît pour les vitamines B.

Il n'est toutefois pas dénué d'intérêt de souligner l'action inhibitrice qu'exerce l'adrénaline sur l'absorption de la vitamine B6 par la muqueuse intestinale, comme Y. Yamada le met en évidence sur des préparations d'organes en liquide de Tyrode (437). Par une action nette au milieu des diverses hormones testées, l'adrénaline confirme son effet dépresseur du métabolisme pyridoxinique, relevé par S. Nishida dans une expérimentation différente (429) et rapproché du mécanisme du syndrome d'adaptation de Selye.

A l'inverse, l'hormone post-hypophysaire en particulier accélère cette absorption qui est en elle-même régie par les lois physico-chimiques d'un processus tel que la diffusion, beaucoup plus que par la phosphorylation in situ des formes vitaminiques ingérées.

Le D-sorbitol aurait également une action favorable sur l'absorption intestinale de la pyridoxine quand celle de la vitamine B12 serait réduite (438).

b) L'absorption parentérale se confond avec la diffusion de la vitamine B6 dans les tissus de l'organisme jusqu'aux points de son utilisation.

Nous nous contenterons de souligner les précisions suivantes :

- la diffusion est très rapide, si l'on en juge par la cessation des convulsions dans la minute qui suit l'injection intramusculaire de 100 mg de pyridoxine chez un enfant particulièrement atteint par la carence en vitamine B6 d'un lait commercial (394, 395) ;
- le taux sanguin, de l'ordre de quelques γ pour 100 ml, répond à l'ingestion de pyridoxine en s'élevant jusqu'à une valeur maxima de saturation, reconnue par plusieurs auteurs (81, 86).

Il y a lieu de consigner la confusion probable d'unités (?) qui permet à H. Baker et coll. (439) d'avancer pour la pyridoxinémie des chiffres considérablement plus élevés : 26 à 78 γ par ml, qui n'auraient de commune mesure avec notre précédente analyse que s'ils étaient exprimés en γ par litre !

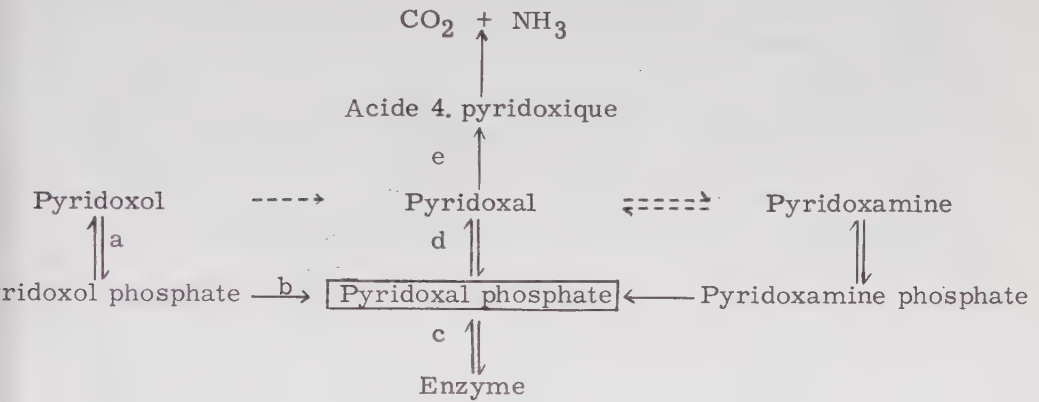
- la vitamine B6 franchit la barrière placentaire (87, 134, 135) et la barrière méningée (161, 434). La teneur en pyridoxal phosphate du liquide céphalorachidien serait environ la moitié de celle du sang ;
- elle passe dans le lait où son taux s'élève progressivement au cours de la période de lactation normale (107) ; l'étude entreprise par Mme R. Karlin permet de tirer parti de cette notion en envisageant l'enrichissement en pyridoxine du lait de Femme, particulièrement pauvre dans les premiers jours du post partum (440, 441) ;
- elle traverse enfin la membrane cellulaire, comme G. E. Boxer et coll. (86) l'ont démontré sur les leucocytes.

c) L'absorption cutanée n'est rappelée ici que pour mémoire (43, 141, 145).

3° - Carences d'utilisation

Nous laisserons de côté les altérations pathologiques des différentes fonctions organiques, telle l'atteinte hépatique, pour ne considérer que celles du métabolisme propre de la vitamine B6.

Ces altérations peuvent concerner les stades successifs de ce métabolisme qui assure normalement la formation, et la distribution entre les nombreux enzymes dont dépend leur activité, de pyridoxal phosphate, véritable pivot du schéma de E. E. Snell (58) que nous reproduisons ci-dessous après avoir tenu compte de son application chez l'Homme (72) et des précisions fournies plus récemment par les collaborateurs de Snell (442-444) d'une part, les auteurs japonais (445) de l'autre :



Ce sont des considérations de dynamique des réactions biochimiques, en fonction des concentrations respectives des formes vitaminiques B6, de la rapidité propre des réactions mises en jeu et du pH auquel elles s'effectuent, qui permettent d'affirmer que le métabolisme de la pyridoxine comporte principalement une phosphorylation suivie d'une oxydation enzymatiques.

S'il apparaît que 3 grandes causes président à la carence d'utilisation enzymatique de la vitamine B6 :

- défaut de formation de pyridoxal phosphate
- inactivation de son rôle coenzymatique
- excès de son élimination

il est plus commode de les exposer suivant 5 rubriques successives :

a) défaut de phosphorylation des formes vitaminiques simples : pyridoxol, pyridoxal, pyridoxamine, normalement apportées par l'alimentation.

Le déficit en ATP de l'organisme doit être retenu avec P. Mandel et R. Fontaine (446) dans leur étude du métabolisme de la paroi artérielle et leur hypothèse séduisante d'une étiopathogénie énergétique de l'athéromatose.

La présence d'ions inhibiteurs peut jouer un rôle défavorable sur l'activation de la phosphokinase : K^+ confirme la synergie de son action avec la pyridoxine en activant cet enzyme de phosphorylation d'autant plus que la concentration en Na^+ est plus faible, mais par contre devient inhibiteur dès que sa propre concentration s'élève au-dessus d'un taux optimum (442).

Parmi les ions métalliques requis, Cu^{++} inhiberait la réaction enzymatique. D'autres seraient susceptibles d'être évoqués ici, comme nous l'avons vu pour le mercure, l'arsenic, le plomb... dans l'esprit de l'hypothèse de H. A. Schroeder (77) initialement limitée à la chélation des acides pyridoxaminés.

Un blocage de la phosphokinase est envisagé pour l'action de la chlorpromazine (447) et suggéré pour l'effet d'hydrazines et d'hydrazones pour lesquelles la kinase aurait une affinité 100 à 1.000 fois supérieure à celle qu'elle a pour le pyridoxal (443); cette inactivation par les hydrazines n'aurait pas lieu si le pyridoxol est la forme vitaminique présente dans la réaction.

A un autre point de vue, les analogues structuraux de la vitamine B6, phosphorylés comme elle, sont une cause de carence en pyridoxal phosphate dans la mesure où ils constituent par leur présence massive un substrat compétitif de la pyridoxine à l'égard de la phosphorylation.

b) défaut d'oxydation des phosphates de pyridoxol et pyridoxamine ainsi obtenus dans ce premier temps ; seule la phosphorylation du pyridoxal n'est pas suivie d'oxydation, ce qui, notons le en passant, réduit les possibilités de carence lorsque l'alimentation en apporte une quantité suffisante.

La présence d'ions inhibiteurs de la phosphate oxydase impliquée dans ce second stade métabolique est confirmée par H. Wada et E. E. Snell (444) qui trouvent pour le mercure et le cuivre

un effet dépresseur de l'oxydation. Comme pour la phosphorylation de la vitamine B6, il convient de rapprocher de ces constatations le mécanisme possible de la carence pyridoxinique d'étiologie mercurielle, suggérée précédemment dans le cas de l'acrodynie infantile.

Plus intéressante est l'observation d'une carence en cette oxydase par défaut de son coenzyme flavinique FMN dont la vitamine B2 est le groupe prosthétique indispensable.

Si la carence primaire en riboflavine peut être par elle-même à l'origine de cette déficience en pyridoxine phosphate oxydase, les acides gras saturés de la diète voient leur influence précisée par I. Nakahara et coll. (445) :

- étudiée sur homogénats de foie de Rat, l'activité de l'oxydase est diminuée de moitié après 4 semaines d'un régime hyperlipidique apportant cependant des quantités normales de vitamines B2 et B6 ;
- cette réduction d'activité est aussitôt suivie d'une baisse parallèle du taux hépatique du pyridoxal phosphate ;
- l'administration orale aux animaux d'acides gras saturés, du butyrate au stéarate, reproduit le même effet en quelques heures, au contraire de celle de l'acide linoléique qui n'altère pas l'activité oxydasique ;
- la supplémentation en riboflavine ou FMN prévient cette dépression d'activité ou en rétablit la valeur initiale. Il en est de même de l'adjonction de FMN aux préparations de foie.

Les auteurs n'arrivent toutefois pas à déterminer le mode d'action exact des acides gras saturés sur le métabolisme de la vitamine B2 : il ne semble pas qu'il s'agisse d'une action directe de ceux-ci sur l'enzyme flavinique, dont l'activité n'est pas inhibée par l'adjonction d'acides gras in vitro. Par contre, la connaissance de la β oxydation des acides saturés d'une part, du métabolisme plus particulier des acides essentiels d'autre part, font suggérer une explication satisfaisante de la différence d'action de ces deux catégories de lipides :

- l'utilisation des acides polyéthéniques réclame les pyridine nucléotides plutôt que les flavoprotéines

- celle des graisses saturées demande ces derniers et en accroît les besoins proportionnellement à leur apport exogène
- d'où compétition, à l'égard de la vitamine B2 disponible, des divers enzymes flaviniques parmi lesquels la pyridoxine phosphate oxydase serait facilement dépourvue de son coenzyme.

On comprendrait dès lors fort bien l'effet défavorable d'un régime surchargé en graisses saturées, comme l'épargne de la vitamine B6 par les acides essentiels.

L'inactivation enzymatique peut être le fait du pyridoxal phosphate formé, lui-même, dans certaines conditions de concentration qui rompent l'équilibre normal indispensable à l'activité de l'oxydase (444).

On doit en rapprocher les faits d'inhibition que nous avons soulignés lorsque les doses de vitamine B6 sont augmentées au-delà d'une concentration optima, une telle remarque s'appliquant aussi bien aux autres stades du métabolisme pyridoxinique.

c) altération de l'activité des enzymes à pyridoxal phosphate.

Nous avons insisté sur la labilité anormale de la liaison apo-coenzyme chez certains individus et pour des systèmes enzymatiques déterminés : telle est l'interprétation avancée pour expliquer l'existence de carences congénitales ou héréditaires comme on en observe chez des enfants pyridoxino-dépendants (163-165, 406) ou parmi les membres de diverses familles (170, 171). Une justification analogue pourrait être proposée dans le cas d'enfants mongoliens (172, 173), en s'inspirant du fait que, déjà chez le sujet normal, la stabilité des holoenzymes est très variable suivant celui que l'on considère, le tissu où s'exerce son activité, et les conditions qui la déterminent (159, 161).

Le mécanisme intime de cette labilité est plus difficile à mettre en évidence. D. B. Coursin (72) envisage ainsi, pour deux groupes d'enfants présentant des convulsions, rapportées dans le premier cas à une carence pyridoxinique nutritionnelle (394, 395) et dans le second à une véritable lésion biochimique du métabolisme intéressé (161) :

- excès de la dégradation du pyridoxal phosphate et son excrétion sous forme d'acide 4. pyridoxique inactif
- "diabète pyridoxinique" avec fuite urinaire des formes vitaminiques B6 avant leur transformation en pyridoxal phosphate utilisable.

Dans les 2 cas, la supplémentation adéquate en vitamine B6 rétablit un métabolisme normal au niveau de l'activité enzymatique altérée.

Il existe enfin la possibilité d'une anomalie de l'apoenzyme dont le résultat serait une moindre affinité pour son coenzyme pyridoxal phosphate, et, partant, un besoin accru en ce dernier. Nous avons vu toutefois que les signes biologiques relevés par C. R. Sriver (165) sont plus en faveur d'une altération propre du métabolisme de la pyridoxine.

Rappelons l'inactivation par des ions métalliques de la chélation habituelle des bases de Schiff que le pyridoxal phosphate forme avec les aminoacides au cours de son activité coenzymatique.

Cette conception s'appliquerait, selon H. A. Schroeder (77), à l'éventualité de l'ingestion occulte, en quantités anormalement élevées, de métaux inhabituels pour l'organisme (plomb, cadmium, mercure, ...) du fait :

- d'une consommation largement répandue d'aliments traités et conservés en boîte
- des multiples emplois des produits dérivés du pétrole
- de l'usage de canalisations pour l'eau potable en particulier.

Jointe au déséquilibre alimentaire de la ration américaine, et sa teneur limite en vitamine B6, une telle présence de métaux exogènes contribuerait, à la longue, à favoriser l'incidence de l'athérosclérose dans cette société à standing de vie élevé. L'affection serait pour Schroeder significative de la "civilisation".

Il reste le domaine des antivitamines B6 qui sont compétitives du pyridoxal phosphate, cependant présent, à l'égard des apoenzymes le requérant.

La désoxypyridoxine, phosphorylée comme la pyridoxine, a permis l'étude de divers systèmes enzymatiques que la carence simple ne suffisait pas à altérer, en se substituant au pyridoxal phosphate dans une proportion moléculaire déterminée. Toutefois, cette circonstance ne répond pas aux conditions normales de l'alimentation.

Il n'en est pas de même pour l'INH depuis son introduction dans la thérapeutique des affections tuberculeuses. Nous avons évoqué le mécanisme avancé par divers auteurs pour expliquer son action antagoniste de celle de la pyridoxine au niveau du système nerveux : formation dans un premier temps d'un complexe, isonicotinylhydrazone du pyridoxal phosphate, qui se substitue ensuite à ce dernier dans son rôle coenzymatique en même temps que s'accroît l'élimination urinaire de l'hydrazone ainsi constituée ; d'où fuite excessive de la vitamine B6 disponible dans l'organisme (49, 64, 159, 161).

Ce schéma doit être interprété avec les réserves que E. E. Snell (58) formule en soulignant que le même antagoniste peut agir de plusieurs façons suivant le stade du métabolisme de la pyridoxine auquel se situe son action. C'est ainsi que les hydrazones inhiberaient la pyridoxal phosphokinase (443) et la glutamique décarboxylase du système nerveux central (159, 161, 166-169), quand elles activent d'autres enzymes, parfois même plus efficacement que le pyridoxal phosphate : DOPA décarboxylase, transaminase glutamique-aspartique et cynuréninase du foie de Rat (448-450).

Ces derniers travaux de P. Gonnard et ses collaborateurs apportent une explication des divergences de résultats notées par L. J. Daniel (159), quand on aura ajouté la variabilité, suivant les espèces animales, de l'action antagoniste de l'INH (451, 348). De plus, les hydrazides auraient, à forte dose, une action inhibitrice sur les mêmes enzymes par effet direct sur leurs apoenzymes (?) ou plus probablement du fait de l'existence d'une concentration optimale au-dessus de laquelle l'action des hydrazones s'inverse.

Doit-on retenir pour la chlorpromazine une action polyvalente analogue, inhibitrice de la phosphokinase (447) et activatrice à d'autres niveaux, comme en témoigne l'effet favorable de son administration à des Rats pyridoxino-carencés (452) ?

d) excès de la dégradation du pyridoxal phosphate par hyperactivité de la phosphatase intéressée.

Aspect évoqué un peu plus haut dans le cas d'enfants pyridoxino-carencés présentant des convulsions (72), qui n'a toutefois pas reçu de confirmation, à notre connaissance.

e) suractivité oxydasique de l'aldéhyde oxydase qui dégrade de façon irréversible le pyridoxal en acide 4. pyridoxique, finalement éliminé par les urines.

Nous n'en avons pas trouvé d'exemple dans la littérature et c'est à titre de curiosité que nous consignons l'effet contraire qu'exerce compétitivement l'antabuse, au même stade d'oxydation que d'autres aldéhydes, l'acétaldéhyde plus spécialement (453). Il reste à déterminer dans quelle mesure ce moyen pourrait être opposé à la carence en vitamine B6 pour freiner une dégradation excessive ou même élever la concentration en pyridoxal phosphate réduite par un apport insuffisant.

L'examen des causes de carences d'utilisation de la pyridoxine fait apparaître les mécanismes de certaines des causes déjà notées pour l'apport de vitamine B6 : ainsi le cas d'un régime hyperlipidique fait de graisses saturées.

D'autres étiologies sont venues s'ajouter qui interfèrent avec l'étiopathogénie athéromateuse, donnant à la pyridoxine une place de choix dans ce domaine : déficit en ATP du métabolisme de la paroi artérielle, métaux "parasites".

Il est certain que bien des causes s'intriquent pour que l'organisme soit en état de précarence pyridoxinique, qu'un dépistage biologique peut alors seul mettre en évidence, sans qu'il y ait pour autant de manifestations cliniques apparentes. L'évolution latente de l'athérosclérose, jusqu'à l'extériorisation de ses complications, suggère un processus de ce genre.

épistage. -

Le problème est, chez l'Homme, de préciser par des méthodes biologiques de pratique courante l'existence d'une carence en pyridoxine, quelle qu'en soit la cause ou le mécanisme, afin

d'en prévenir les effets en l'absence de signes cliniques évocateurs ou de lui rapporter des symptômes pour lesquels aucune étiologie ne peut être affirmée avec netteté. Ces méthodes seront également utiles à mettre en oeuvre dans la surveillance d'une thérapeutique spécifique.

Il ressort de la revue que nous avons faite qu'il est difficile de compter sur le simple dosage de la pyridoxinémie ou de l'activité transaminasique du sérum, reflets inconstants et de faible valeur d'une carence de l'organisme en vitamine B6, dans l'impossibilité où nous nous trouvons de définir celle-ci avec précision, dans son degré, sa valeur globale ou partielle, ses effets sur tel métabolisme.

Les méthodes mises en oeuvre sont actuellement de deux sortes :

1° - Recherche de l'altération du métabolisme des acides aminés dans lequel la pyridoxine joue un rôle si indispensable.

a) Le tryptophane est considéré comme l'acide aminé de choix depuis E. C. Miller et C. A. Baumann (39) et L. D. Greenberg et coll. (40) : l'acide xanthurénique constitue le métabolite principal que l'on retrouve en quantité anormalement élevée dans l'urine de sujets déficients en pyridoxine.

Le dosage de la xanthurénurie spontanée étant rarement significatif et de surcroît fonction des ingesta du patient, on a recours à l'épreuve fonctionnelle de la xanthurénurie provoquée :

- ingestion par le sujet à jeun de 10 g de DL-tryptophane chez l'adulte, 0,54 g par kilo de poids chez l'enfant
- récolte des urines des 24 heures qui suivent, après qu'on eût recueilli celles des 24 heures précédant l'épreuve
- dosage colorimétrique de l'acide xanthurénique
- résultats exprimés habituellement en mg d'acide xanthurénique éliminé par 24 h. : une valeur supérieure à 30 mg est généralement considérée comme pathologique
- "l'indice xanthurénique" de F. M. Chiancone (454) rapporte cette quantité à celle du seul L-tryptophane ingéré, exprimée en mg, et trouve de ce fait peu d'applications.

Ce test de charge en tryptophane n'est cependant pas à l'abri de critiques :

Signification - C'est à dessein que notre Tableau VII met en évidence l'intervention de la cynuréninase, au détriment des transaminases qui assurent respectivement la dégradation du tryptophane en acide indole-pyruvique, de la cynurénine en acide cynurénique et de la 3. hydroxycynurénine en acide xanthurénique.

Les transaminases sont en effet réputées pour être en général comparativement plus stables, de sorte que la carence en pyridoxine altère probablement en premier lieu l'activité enzymatique de la cynuréninase, en bloquant la dégradation du tryptophane au stade des cynurénines dont le taux d'élimination urinaire s'accroît en même temps que celui de leurs acides dérivés. Cette explication est préférable à l'éventuel effet de masse auquel songent J. Chaptal et coll. (350) et n'empêche d'ailleurs nullement A. Knapp d'améliorer l'approximation que donne le seul dosage de la xanthurénurie par la recherche de la cynurénine éliminée dans les urines de divers malades (170, 171, 387, 455) :

- valeur pathologique au-dessus de 100 mg par 24 h.
- dissociation des résultats obtenus pour la cynurénine et l'acide xanthurénique, les premiers étant plus fidèles et parfois plus significatifs que les seconds.

Une précision supplémentaire a été recherchée dans le dosage des métabolites terminaux du tryptophane dont le taux urinaire doit logiquement s'abaisser en carence pyridoxinique :

- La N¹. méthylnicotinamide en particulier ne constitue pas un critère plus fidèle, du moins chez l'adulte (43, 44, 162, 418)
- il en est de même de l'acide 5. hydroxyindole-acétique par lequel A. Knapp (387) ne peut mettre en évidence une réduction de la formation de sérotonine, laissant apparaître une activité de la décarboxylase inchangée quand celle de la cynuréninase est manifestement altérée.

D'autres auteurs enfin ont attiré l'attention sur l'interférence du métabolisme propre du D-tryptophane au cours de l'épreuve de surcharge. Ainsi, Mme F. Harding et ses collaborateurs (348, 451, 456, 457) précisent le mode de dégradation de cet isomère chez l'animal carencé en pyridoxine, qui se superpos

à celui du L-tryptophane après stéréoconversion lorsque l'acide aminé est ajouté au régime de façon modérée et continue, mais s'en différencie très nettement dès qu'il est administré à dose massive unique, l'aboutissant étant constitué de dérivés indoliques qui apparaissent alors dans l'urine. Etudié chez le Rat, ce métabolisme du D-tryptophane n'a déjà plus la même valeur chez la Souris (confusion à noter dans la publication 457 où le graphique A attribué à la carence B6 s'identifie au B concernant la riboflavine), et l'on est en droit de se demander dans quelle mesure il n'influe pas sur l'étude métabolique du DL-tryptophane pratiquée chez l'Homme, où H. S. Glazer et coll. (42) avaient déjà noté la présence des dérivés indoliques.

C'est pourquoi certains donnent la préférence au L-tryptophane qui est administré seul à la dose de 5 g chez l'adulte ou suivant un protocole particulier (160, 350, 351, 418).

Spécificité - Trois vitamines participent étroitement à la dégradation normale du tryptophane en acide nicotinique : B1, B2 et B6, dans l'ordre des stades qu'elles conditionnent. C'est pourquoi l'épreuve de xanthurénurie provoquée, même en prenant soin de n'employer que le L-tryptophane (458), est influencée par les carences en thiamine et riboflavine qui donnent à l'analyse chromatographique un tableau très différent, et leur association à l'apyridoxinose en masque les effets.

C'est particulièrement net avec la vitamine B1 dont la déficience bloque la dégradation du tryptophane au tout premier stade et fait disparaître des urines ses métabolites habituels. E. Schuller et L.-J. Endtz (459) ne méconnaissent pas cette négativation du test dans leur étude détaillée où figure à l'opposé la positivité qu'entraîne l'existence d'une néphrite aiguë sans que l'administration de pyridoxine la modifie, et celle qui souligne le cours d'hépatites infectieuses.

L'ariboflavinose concourt à la présence de l'acide xanthurénique dans les urines : il est probable qu'outre son effet direct sur la dégradation de la cynurénine, cette déficience induise une carence secondaire en vitamine B6 par le jeu de la pyridoxine phosphate oxydase (324, 445). Des circonstances plus accessoires joueraient dans le même sens que la carence en vitamine B2 (458), mais la sensibilité toute particulière à la carence en pyridoxine, même légère, donne à l'épreuve fonctionnelle une valeur certaine, dont Schuller et Endtz se font les ardents défenseurs.

Fidélité - Démontrée dans les expérimentations volontaires (42, 43, 162), des exemples l'illustrent parmi lesquels les publications rapportant l'état carentiel de femmes enceintes, ou celles de M. G. Wohl et coll. (460) traitant de la normalisation du test au tryptophane par l'administration de pyridoxine à un groupe d'hyperthyroïdiens quand S. Ogawa (342) obtient parallèlement la normalisation du métabolisme de base avec amélioration clinique. C'est aussi le cas des sujets traités par l'isoniazide, surtout quand cette thérapeutique est appliquée de façon intense et prolongée.

Mais les défaillances apparaissent dans l'épreuve pratiquée chez des malades atteints de myoœdème (431) dont l'état clinique n'en est pas moins considérablement amélioré par l'administration de vitamine B6. Notons que la conclusion des auteurs redresse l'erreur glissée dans l'appréciation du test au tryptophane.

Un échec est constaté par W. Rademaker et M. -C. Verloop (461) dans le cas d'une anémie hypochrome rebelle à toute thérapeutique autre que la pyridoxine, alors que des malades porteurs d'anémie ferriprive voient leur xanthurénurie anormalement élevée répondre à la thérapeutique martiale.

Le fait est encore plus frappant chez les enfants pyridoxino-dépendants (163, 165, 406) : test normal, confirmé de même chez la mère, et sans commune mesure avec l'intensité des signes de cette carence dysmétabolique si particulière où l'utilisation du tryptophane n'est pas affectée, contrairement aux enfants ayant subi passagèrement les méfaits d'une carence d'apport manifeste. Des convulsions semblables, non influencées par la pyridoxinothérapie, sont par ailleurs accompagnées d'un test normal à juste titre.

Sensibilité - R. W. Vilter et coll. (43) notent l'absence de corrélation entre la valeur de la xanthurénurie et les manifestations de la carence, dans leur date d'apparition ou leur degré de sévérité ; un test positif en est toutefois généralement le premier signe.

La conclusion s'impose : l'épreuve de xanthurénurie provoquée, dans sa pratique habituelle, comporte une marge d'erreur difficile à apprécier quand elle s'adresse au diagnostic d'une carence en vitamine B6 patente ; il semble plus problématique de vouloir en tirer parti pour le dépistage rigoureux de déficiences infracliniques.

Des recherches systématiques entreprises sur une grande échelle permettraient d'en préciser la valeur et de savoir s'il n'existe pas un métabolisme qui soit altéré plus constamment, et avec plus de sensibilité, que ne l'est celui du tryptophane. A cet égard peuvent être suggérés les exemples de certains amino-acides soufrés (159) ou du glycolle (155, 156).

b) L'alanine a été préconisée par W. J. McGanity et coll. (462), et utilisée par R. W. Vilter et coll. dans leur expérience de carence induite par la désoxypyridoxine (43, 44).

Consistant en l'ingestion de 30 g de DL-alanine, cette épreuve d'hyperazotémie provoquée fournit une réponse positive quand le taux de l'urée sanguine persiste plus de 12 heures au-dessus de sa valeur initiale. Les causes d'erreur sont toutefois nombreuses (459) et la méthode est pratiquement abandonnée.

2° - Recherche d'une altération du métabolisme de la pyridoxine.

a) L'acide 4. pyridoxique étant le métabolite principal normalement éliminé dans l'urine, on a pensé que les modifications de son taux d'excrétion pouvaient utilement renseigner sur l'état de besoin de l'organisme en vitamine B6.

Nous avons précédemment étudié les difficultés d'interprétation des résultats d'un tel dosage que R. W. Vilter rappelle, surtout lorsque n'est considérée que l'élimination spontanée de cet acide (145, 434). Certes, l'expérimentation animale conduite par S. Nishida (426, 427) ou par K. Fujioka (422-425) permet d'accorder à cette méthode une valeur d'orientation dans le dépistage d'une carence pyridoxinique ; S. E. Snyderman et coll. (162) en confirment le sens par la disparition de l'acide 4. pyridoxique des urines de 2 enfants soumis à un régime déficient, mais J. F. Mueller et R. W. Vilter (41) observent des variations spontanées d'une semaine sur l'autre.

Mise à profit dans l'épreuve de charge en pyridoxine, elle apporte à M. Wachstein et A. Gudaitis (50) une information supplémentaire chez la Femme enceinte où la carence en vitamine B6 se traduit par une rétention accrue de la dose administrée,

mais empêche E. F. Rabe et M. Plonko (418) de tirer des conclusions valables chez des enfants porteurs d'affections diverses.

b) Les formes vitaminiques proprement dites : pyridoxol, pyridoxal, pyridoxamine et leurs phosphates, ont une élimination qui varie beaucoup plus nettement avec l'état carenciel du sujet.

Le dosage de la pyridoxinurie spontanée donne lieu, tout comme l'épreuve fonctionnelle suivante, à une divergence de constatations fondamentale : pour une valeur moyenne d'environ 200 γ par jour, il y a présomption de carence lorsque l'élimination quotidienne de vitamine B6 est réduite à moins de 100 γ (145) comme aussi bien accrue au-delà de 400 γ jusqu'à atteindre le milligramme et davantage (49)

Avant d'élucider cette contradiction, voyons comment on pratique l'épreuve de pyridoxinurie provoquée :

- administration au sujet à jeun, par voie orale ou parentérale, de 250 mg à 1g de pyridoxine
- récolte des urines des 24 heures qui suivent, l'étude pouvant d'ailleurs se limiter aux 8 premières heures
- dosage colorimétrique ou électrophorétique que nous avons précisé
- expression des résultats soit en fonction de la hauteur du clocher d'élimination qui se manifeste dès la 1^{ère} heure, soit en pourcentage de la dose administrée : 10 % chez le sujet normal.

Ainsi E. Benhamou et ses collaborateurs arrivent-ils à caractériser la fuite urinaire de pyridoxine chez un certain nombre de malades : cirrhotiques où le clocher d'élimination est anormalement élevé et la quantité excrétée atteint 30 % de la dose administrée, athéroscléreux qui présentent un tableau analogue avec une élimination de 26,8 % , tuberculeux traités par l'isoniazide dont la pyridoxinurie est déjà manifeste spontanément avant toute épreuve de charge. A l'opposé, les néphrites chroniques s'accompagnent d'une rétention marquée : excrétion de 4 % seulement de la dose donnée (83-85).

Il n'est pas jusqu'à la grossesse qui n'apporte une modification sensible des résultats, dans le sens d'une fuite excessive de pyridoxine (463).

L'électrophorèse sur papier permet non seulement d'établir le parallélisme du phénomène avec le dosage chimique, mais constitue entre les mains des auteurs une méthode de dépistage de la carence pyridoxinique plus rapide, plus sensible et plus sélective, en faisant apparaître les formes phosphorylées anormalement présentes dans les urines. Les Planches I et II réunissent ces éléments d'appréciation.

E. Benhamou conclut : "Tout se passe donc comme si la perte en vitamine B6 était un témoin de la carence en vitamine B6 surtout lorsqu'elle est contrôlée par la micro électrophorèse sur papier" (53).

Signification - Il est évident qu'un certain nombre de cas répond à cette opinion. Citons :

- les cirrhoses du foie, comme le confirme J. Meynant (288) dans leur phase de décompensation
- les affections tuberculeuses où l'isoniazide est administré à doses élevées pendant un laps de temps relativement long, ainsi qu'en témoignent les observations d'auteurs différents (49, 83, 350)
- les états de pyridoxino-dépendance (165).

Dans tous ces exemples où la pyridoxinothérapie intensive fait rétrocéder les signes pathologiques, une explication logique ressort de l'analyse d'un mécanisme commun : le défaut de la métabolisation normale de la vitamine B6 par l'organisme.

Ce peut être le fait d'une atteinte hépatique privant de phosphorylation une partie de la pyridoxine alimentaire et limitant l'utilisation des phosphates formés ; en second lieu, l'antagonisme de l'INH est jugé responsable de l'élimination accélérée et excessive du pyridoxal quand son métabolisme propre n'est d'ailleurs pas affecté, si l'on en juge par la persistance d'une excrétion normale d'acide 4. pyridoxique (49). Ailleurs, enfin, la fuite urinaire de la pyridoxine évoque l'excès d'une perte rénale avant que son oxydation ne permette à cet acide d'atteindre un taux suffisant, du moins proportionnellement à la quantité vitaminique excrétée (165).

Mais que penser de l'état de grossesse où l'on est tenté d'invoquer, surtout dans les derniers mois, une demande accrue du fœtus conjointement à la réduction probable de l'apport vitami-

Dépistage des carences en vitamine B₆ par

l'épreuve de pyridoxinurie provoquée

1° Pyridoxinurie du sujet normal
après administration de 250 mg
de vitamine B₆ :

— orale
---- intramusculaire

2° Résultats de l'épreuve chez
divers malades :

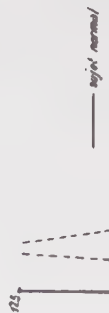


Fig. 1. — Elimination de la pyridoxine chez le sujet normal.
En trait plein, après ingestion de 250 mg ; en pointillé, après injection
intramusculaire de 250 mg.

3° Détection comparée par les méthodes
électrophorétique et colorimétrique :

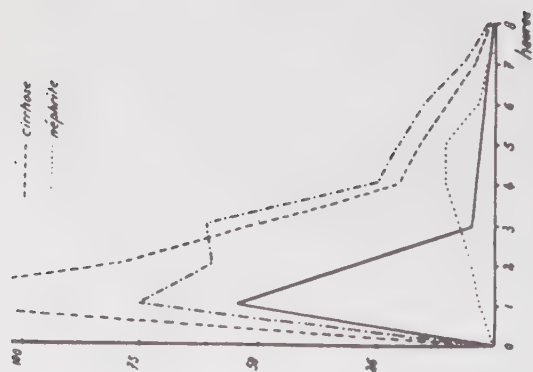


Fig. 3. — Courbes d'élimination de la pyridoxine après une injection intramusculaire de 1 g.

1° et 2° d'après Benhamou
et Lacroix (83)

3° d'après Benhamou, Laurent
et Amouch (463)

Electrophorèse des urines avant et
après épreuve de charge

Pyridoxine
Phosphates de
Pyridoxamine
Pyridoxal

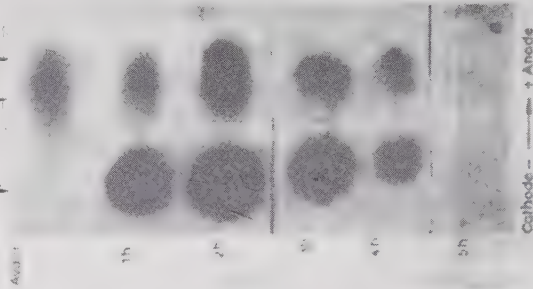
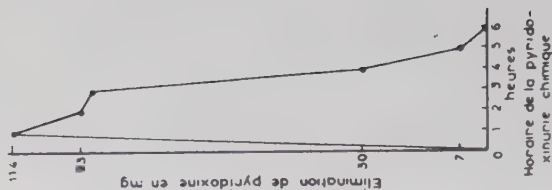


Fig. 6. — (grossesse 7^e mois, Acide xanthurénique : 78 mg.

Remarque : 1) le taux très élevé de la « pyridoxinurie chimique », dès la 1^{re} heure et jusqu'à la 4^e heure ; 2) le parallélisme entre la densité des taches de pyridoxine sur le papier d'électrophorèse et le taux de la pyridoxinurie chimique ; 3) les taches des formes phosphorylées de la vitamine B₆ sur le papier d'électrophorèse.

Taux de la pyridoxinurie
(v. diagramme)
Elimination totale de py-
ridoxine 41%



nique ? La contradiction qu'apportent les résultats de Muziarelli et Piccioni consignés par M. Wachstein et A. Gudaitis (50) nous interdit toute explication valable, en présence d'un test au tryptophane positif, également reconnu par tous (46-48, 463).

La diminution de l'élimination de pyridoxine, ou sa ré-tention à l'épreuve de charge sont en effet très normalement attendues des effets d'une carence d'apport, qu'elle soit absolue ou consécutive à l'augmentation des besoins :

- T. D. Spies et coll. (52) en apportent la démonstration chez des individus polycarencés, souffrant de symptômes résiduels rebelles au traitement par les vitamines B1, B2 et PP ; et la carence spécifique appliquée à 3 d'entre eux conduit à la même diminution de la pyridoxinurie que chez les 2 enfants suivis par S. E. Snyderman et coll. (162).
- G. Frontali (398) relève dans les cas d'acrodynie infantile qui ont si bien répondu à la thérapeutique une pyridoxinurie qui s'élève avec le traitement et se réduit dès son arrêt ; mais le mode de dosage utilisé enlève un peu de sa valeur à l'observation.
- Par contre, utilisant la technique de E. Benhamou, A. C. Lacroix et coll. (431) obtiennent apparemment une réponse positive chez 23 des 24 malades nord-africains porteurs de myoœdèmes, où l'élimination dépasse largement 10 % de la dose administrée ; mais le bilan identique dressé après guérison clinique laisse voir une accentuation déconcertante de l'épreuve !

- Les 3 tests de surcharge en tryptophane initialement positifs sont cependant normalisés dans le même temps.

Ces derniers résultats de Lacroix tendent à montrer, comme ceux de Spies, Snyderman et Frontali, une saturation de l'organisme par la correction de son déficit en pyridoxine, but précisément recherché par le traitement. L'observation de l'excrétion de l'acide 4. pyridoxique nous conduit à la même conclusion (50, 162, 418), et M. G. Wohl et coll. (464) formulent un point de vue analogue après avoir confirmé la déficience en thiamine chez des sujets présentant une excrétion urinaire de vitamine B1 très nettement réduite, aussi bien avant qu'après épreuve de charg

Dans ces conditions, il est difficile de suivre Benhamou dans son affirmation contraire qui ne peut conserver de validité

que pour des cas particuliers ; l'épreuve de pyridoxinurie provoquée n'en est pas moins digne d'intérêt et complète utilement le test de surcharge en tryptophane.

Confrontation avec la xanthurénurie - Force est de constater l'absence de parallélisme étroit entre les deux épreuves, depuis la superposition d'ensemble des réponses obtenues dans la grossesse jusqu'à la dissociation complète observée chez des enfants pyridoxino-dépendants, en passant par les anomalies consignées chez les tuberculeux recevant de l'INH (160, 350, 351) ou parmi divers malades d'une même famille (170, 171).

c) Le pyridoxal phosphate retient l'attention de M. Wachstein et ses collaborateurs (87, 465, 466) qui en exécutent le dosage dans le plasma et les leucocytes suivant la méthode originale de G. E. Boxer et coll. (86) à laquelle ils apportent quelques modifications de détail.

Le taux plasmatique et le taux leucocytaire de la pyridoxal phosphatémie spontanée constituent des éléments d'information qui s'avèrent précieux dans la surveillance d'une grossesse :

- valeurs normales moyennes : 9,5 γ /l et 0,22 m γ /million de leucocytes ou davantage
- chute d'environ la moitié de ces chiffres chez la Femme enceinte à terme.

Toutefois, les auteurs observent des variations spontanées hebdomadaires pour le même sujet, dont l'ampleur n'est pas sans rappeler curieusement celle des fluctuations de la cholestérolémie, avec ici la même notion d'individus labiles et d'autres stables que J. E. Peterson et coll. (253) ont si bien mise en lumière.

L'épreuve de pyridoxal phosphatémie provoquée élimine l'interférence de telles variations et permet d'apprécier le degré d'une carence relative parallèlement aux résultats de la xanthurénurie provoquée (465) :

- ingestion de 100 mg de pyridoxine
- clocher d'hypervitaminémie plasmatique environ 7 h après
- persistance de sa valeur à 24 h très au-dessus du taux initial.

Ce schéma témoigne de la saturation des tissus de l'organisme normal tandis que l'état carentiel se traduit par un clocher nettement moins élevé, suivi d'une décroissance en 24 h jusqu'à une valeur faiblement supérieure à la valeur initiale. L'hypervitaminie leucocytaire, dont le clocher est plus précoce mais plus fugace, ne permet pas d'établir une distinction aussi nette, la saturation de ce tissu unicellulaire que constituent les leucocytes étant assurée rapidement chez tous les individus.

Il est regrettable que l'épreuve de saturation n'ait pas été appliquée à l'étude de différents groupes de malades (465) après que les auteurs l'eussent pourtant suggérée pour le dépistage d'une carence pyridoxinique latente.

Terminons en faisant remarquer que certains états pathologiques sont susceptibles de troubler cette épreuve par le défaut de phosphorylation de la vitamine B6 qui les caractérise.

Outre les réserves qu'il y a lieu de formuler sur l'interprétation de chacune des épreuves précédentes, il convient de prêter la plus grande attention à leurs résultats avant d'affirmer l'existence d'une carence en pyridoxine. Leur combinaison est certainement profitable mais l'épreuve thérapeutique reste en définitive le meilleur garant de l'intérêt de la vitamine B6 en pathologie.

DEUXIEME PARTIE :

LA PYRIDOXINE EN PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

- Coeur
- Aorte. Artères viscérales
- Artères périphériques des membres

COEUR

Les applications de la pyridoxine en pathologie cardiovasculaire procèdent de trois sources d'informations que nous allons passer en revue :

- effets de la carence expérimentale, chez l'animal le plus souvent
- connaissance du rôle physiologique et métabolique de la pyridoxine
- dépistage d'une déficience en vitamine B6 dans un certain nombre de cas observés en clinique humaine.

rence expérimentale. -

1° - Le Rat, si largement étudié au point de vue des effets de l'apyridoxinose, a permis successivement à L. R. C. Agnew (287, 467, 468), N. S. Olsen et W. E. Martindale (286, 336, 369, 370) et J. Seronde (469) de démontrer l'existence de lésions cardiaques apparaissant dès le 2^{ème} mois de la carence instituée chez cet animal.

Prenant soin de se rapporter à des témoins de poids égal aux animaux d'expérience, grâce à une restriction adéquate de leurs ingesta, Agnew met en évidence une hypertrophie générale du coeur, dont le poids est nettement plus élevé que celui des animaux de contrôle. Cette hypertrophie se manifeste après un temps plus ou moins long suivant les conditions expérimentales suivies, mais paraît indépendante de la race des animaux, de leur sexe, du mode d'instauration de la carence pyridoxinique, et s'accompagne d'une hypertrophie similaire des reins en particulier.

Il s'agit d'une hypertrophie vraie qui n'est pas le fait d'une rétention lipidique ou hydrique, et que l'auteur est tenté d'expliquer par l'hypertension artérielle observée de leur côté par Olsen et Martindale. Nous avons vu la prudence avec laquelle il fallait accueillir cette constatation en l'absence de confirmation plus récente.

L'hypertrophie affecte la masse ventriculaire et principalement le ventricule gauche, la dilatation survenant par ailleurs dans la moitié des cas (469). La sévérité de cette atteinte cardiaque, et sa fréquence, augmentent avec la longévité des animaux qui est retrouvée plus grande chez les femelles soumises à la carence en pyridoxine ; la mort frappe les Rats dans un état de défaillance cardiaque où sont notés les signes périphériques caractéristiques d'hydrothorax et d'œdème pulmonaire plus ou moins associés, et les complications circulatoires (thrombose auriculaire gauche) ou infectieuses (myocardite probablement virale, pneumonie) dans un pourcentage appréciable de cas.

L'existence de troubles cardiaques avec altérations électriques dans la carence couplée en pyridoxine et potassium (297) évoque la possibilité d'une hypertrophie d'origine métabolique dont l'une des causes pourrait être rapportée à la carence en vitamines du complexe B, comme Seronde l'envisage en soulignant l'échec de la thiaminothérapie dans quelques cas de "cœur béribérique". C'est la même étiologie polycarentielle qui est retenue à l'appui des constatations nécropsiques faites sur le cœur du Singe où la vitamine B6 ne trouve toutefois pas son rôle précisé (392).

2° - Le Chien avait fait l'objet d'une étude détaillée dès 1941 où H. R. Street et coll. (470) observèrent une défaillance cardiaque typique au cours de la carence en pyridoxine :

- hypertrophie auriculo-ventriculaire surtout droite, avec dilatation des cavités
- tachycardie
- signes périphériques d'œdème des membres inférieurs, de congestion passive du foie, ascite et hydrothorax.

C. W. Mushett et G. A. Emerson (265, 471) retrouvent l'hypertrophie du cœur s'ils ne confirment toutefois pas l'asystolie droite terminale qui échappe à leur expérimentation d'où la pyridoxine n'est pas totalement exclue.

3° - Chez le Singe, ces derniers auteurs se contentent de noter que la supplémentation pyridoxinique tend à normaliser la taille des organes, typiquement agrandie dans la carence en vitamine B6 préalablement instituée (471).

4° - Par contre, le Lapin pyridoxino-carencé offre le tableau d'une défaillance cardiaque avec congestion passive du foie et œdème pulmonaire entre autres (385).

Les expérimentations conduites chez l'Homme, et dont nous avons précédemment fait état, n'apportent pas d'informations particulières dans ce domaine.

ôle de la pyridoxine. -

La participation de la pyridoxine à l'activité transaminasique, phosphorylasique et aldolasique du métabolisme énergétique du myocarde, telle que nous l'avons analysée, confère à cette vitamine le rôle d'un cardiotonique métabolique que non seulement l'expérimentation animale a permis d'établir :

- action inotrope positive, qui permet de plus de combattre la dépression qu'entraînent le déficit en sodium et glucose ou la surcharge en potassium (296)
- restauration de l'activité des transaminases des ventricules, notablement réduite par la carence en pyridoxine (472)

mais aussi que la clinique humaine est venue confirmer :

- amélioration rapide des troubles fonctionnels et des altérations électriques observés chez des sportifs dont le régime alimentaire déséquilibré, d'une part, et l'activité physique intensive de l'autre, sont vraisemblablement à l'origine d'un accroissement des besoins en vitamine B6 (294, 297, 298).

On est tenté de rapprocher des observations sur l'animal la notion de l'hypertrophie du "cœur sportif", bien que P. Talbot (294) souligne son caractère global et harmonieux et son mécanisme par dilatation probable des cavités plutôt qu'hypertrophie même du muscle.

Il n'y aurait alors, avec l'hypertrophie de la carence en pyridoxine, que des différences de degré, de délais d'apparition et de mode de constitution ?

Dépistage de l'apyridoxinose. -

La recherche d'une carence en vitamine B6 au cours d'affections cardiaques n'a pas fait l'objet, jusqu'à présent, d'une étude systématique approfondie.

C'est ainsi que l'on trouve mentionnés dans la littérature un certain nombre de cas, étudiés au hasard, où l'application des tests biologiques permet de découvrir un état carentiel chez des malades atteints d'insuffisance cardiaque :

- A. Knapp (455) relève un test au tryptophane positif chez 2 sujets hypertendus et 1 troisième en arythmie, alors qu'un autre malade ne présente pas d'élévation anormale de la xanthurénurie ni de la cynuréninurie sur lesquelles se base l'auteur, que les deux critères soient associés ou non.
- M. Wachstein et coll. (473) notent l'existence d'une xanthurénurie spontanée considérable chez une Femme hypertendue, en état de défaillance cardiaque et très peu de temps avant sa mort, quand une autre dans le même état ne présente qu'une élimination des cynurénines à l'analyse chromatographique effectuée sur les urines de plus de 6,000 malades divers.

Par contre, le test de charge en tryptophane reste normal chez 4 sujets en insuffisance cardiaque décompensée, d'étiologies différentes.

Un groupe de 26 "cardiaques" étudiés pour leurs taux plasmatique et leucocytaire de pyridoxal phosphate (466) ne montre qu'une légère diminution de la valeur du premier quand le second est pratiquement identique à celui des individus normaux pris pour référence. L'existence de variations individuelles importantes atténue encore l'intérêt de cette observation par ailleurs mal précisée.

La première publication de quelque importance est celle de H. A. Levy, M. G. Wohl et A. Szutka (474) qui s'intègre dans le cadre de recherches appliquées à d'autres états pathologiques, telle l'hyperthyroïdie (460), ou étendues à la déficience thiaminique dans les affections cardiaques (464, 475).

Des 20 malades hospitalisés pour défaillance cardiaque patente, consécutive à une hypertension artérielle, une atteinte coronarienne athéroscléreuse ou une affection rhumatismale, 11 sur les 14 retenus présentent un test au tryptophane positif que l'administration préventive de pyridoxine normalise aux mêmes chiffres que ceux relevés chez les sujets de contrôle.

A l'inverse, les 9 malades suivis après l'équilibration de leur insuffisance cardiaque sous l'effet de la thérapeutique classique : repos au lit, régime sans sel, diurétiques et digitaline, retrouvent une xanthurénurie normale à l'épreuve de charge.

La corrélation de cette excrétion urinaire avec la transaminasémie des malades étudiés n'est simplement qu'annoncée dans la publication actuelle, dont la valeur mérite d'être soulignée à deux points de vue :

- les auteurs ont pris soin de supplémer les malades en vitamines B1 et B2 pour éliminer toute interférence dans l'épreuve de xanthurénurie provoquée, d'autant plus que l'état de défaillance cardiaque s'accompagne d'une carence en thiamine (464, 475).
- l'origine du déficit vitaminique B6, comme B1, de tels sujets est volontiers recherchée dans l'état de dénutrition qui caractérise l'insuffisance cardiaque, particulièrement à sa phase de décompensation : anorexie et anoxie par congestion passive entraînant un défaut d'absorption et d'utilisation des aliments.

L'hypovitaminose ainsi créée serait le point de départ d'un cercle vicieux aboutissant à l'altération du métabolisme myocardique sans que d'autres signes de carence n'apparaissent à l'examen clinique, l'utilisation du tryptophane étant le seul témoin de la déplétion vitaminique de l'organisme.

C'est donc le dysmétabolisme cardiaque qu'il convient de corriger ; la pyridoxine possède dans ce domaine une place de choix.

Applications cliniques. -

Si la pyridoxine mérite d'être largement employée dans la thérapeutique des affections cardiaques, du moins les publications qui en rapportent les effets sont-elles peu nombreuses et groupées sous 4 rubriques :

1° - Troubles fonctionnels et électriques liés à l'effort

Rappelons ici les succès obtenus en pathologie sportive par J. Célice et coll. (297, 476), F. Plas (298) et P. Talbot (294) :

- palpitations, pincements précordiaux, poussées de tachycardie à l'effort et même perte de conscience de courte durée, chez de jeunes sportifs pratiquant l'athlétisme où l'examen du cœur ne révèle qu'une extrasystolie ventriculaire. Disparition après des cures de quelques jours à raison de 500 à 750 mg de pyridoxine pro die.
- rapide amélioration des troubles fonctionnels et des altérations électriques par la prescription d'une diète riche en glucides et supplémentée en pyridoxine, à un jockey, un coureur cycliste et une patineuse dont le régime comporte en commun un déséquilibre hyperprotidique accentué.
- régression en quelques jours des signes d'ischémie-lésion observés à l'examen électrocardiographique d'un coureur cycliste du Tour de France, sous l'effet d'une pyridoxinothérapie intensive à raison de 750 mg par jour et per os, et persistance de l'amélioration malgré l'arrêt du traitement après un certain nombre d'étapes où ce coureur se classe parmi les premiers. Il devait par la suite réaliser de moins bonnes performances tout en obtenant un classement final dans un bon rang, mais sans que n'apparaisse aucun trouble fonctionnel.

A l'opposé, un second coureur, porteur des mêmes altérations électriques mais ayant refusé l'appoint diététique vitaminique, s'est trouvé éliminé dès le début pour insuffisance de performance.

Les troubles mineurs du surentrainement seraient justiciables, par analogie, de la pyridoxinothérapie curative ou préventive.

2° - Insuffisances cardiaques

Il s'agit de certaines insuffisances dont la nature est plus dysmétabolique qu'électrique.

J. Célice et coll. (476) préconisent l'emploi de la pyridoxine comme adjuvant des tonicardiaques digitaliques, surtout

quand leur action paraît épuisée. Les cas d'une Femme de 72 ans et d'un Homme de 51 ans, dont l'histoire clinique différente aboutit à la même insuffisance cardiaque arrivée au stade apparemment irréductible, sont particulièrement instructifs :

- malade alitée dans un tableau de cachexie torpide, en arythmie complète depuis 3 mois malgré les digitaliques et les diurétiques, chez laquelle l'administration parentérale de vitamine B6 entraîne dès les 5 premiers jours une transformation inattendue de l'état général avec reprise de la fonction cardiaque (rythme sinusal réapparu, diurèse augmentée). Seul un épisode fébrile intercurrent met un terme fatal à cette amélioration.
- l'état du 2^{ème} malade est également arrivé à un degré de cachexie, que soulignent des malaises lipothymiques, tel qu'on ne pouvait penser le voir s'amender au point de permettre une reprise des activités professionnelles 5 mois après le début du traitement par la pyridoxine, 250 mg intramusculaire puis 750 mg per os régulièrement tous les jours, associée à la digitaline.

L'intérêt de l'observation réside dans le fait que ce malade présentait un test au tryptophane légèrement positif, négativé moins de 2 mois après tandis que les signes cliniques disparaissent progressivement et que l'examen du cœur met en évidence la réduction de la masse ventriculaire et la régression de la surcharge gauche à l'ECG.

Mme D. Jennet (321) obtient des résultats aussi éloquents, successivement dans le cas

- d'une insuffisance cardiaque compliquée d'intolérance aux digitaliques, que la pyridoxinothérapie fait disparaître dès la première ingestion de vitamine B6 (1 g et L gouttes de digitaline). Le malade sort de l'état grabataire dans lequel il se trouvait initialement.
- d'une défaillance cardiaque aigüe chez un éthylique grave où strychnine et vitamine B1 restent sans effet.
- d'une asystolie aigüe du nourrisson, où d'autres moyens thérapeutiques ont été toutefois mis en oeuvre dans le même temps.
- d'une tachycardie sinusale chez un enfant de 10 mois.

Dans ces différentes observations, la pyridoxine a été administrée avec le même succès par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire, à des doses allant de 250 mg à 1 g pro die.

3° - Asthénie musculaire liée à l'état cardiaque

Les effets bénéfiques de la pyridoxinothérapie apparaissent dans les publications précédentes lorsqu'on enregistre l'amélioration de l'état général des malades atteints d'insuffisance cardiaque, la reprise de l'alimentation et d'une activité physique compatible avec les nécessités de la vie courante ou même de la vie professionnelle.

E. E. Rosenbaum et coll. (315) l'avaient déjà noté en 1942 pour une malade grabataire qui arrive à s'asseoir elle-même dans son lit dès le 3^{ème} jour du traitement, à manger sans l'aide de quelqu'un, et à marcher 2 semaines plus tard. Les vitamines B1 et PP étaient restées inopérantes.

Notons que des succès analogues sont obtenus dans l'asthénie particulière à d'autres affections où la fonction myocardique peut être altérée : tel est le cas de l'hyperthyroïdie (315, 460).

4° - Epuisement de l'action des diurétiques

a) Parmi les agents thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, les diurétiques mercuriels sont susceptibles de voir leur action s'émousser plus ou moins rapidement jusqu'à la constitution d'une résistance totale de l'état pathologique à ces diurétiques.

Diverses méthodes sont connues pour réactiver leurs effets, parmi lesquelles S. Waldman et L. Pelnér (477) ont attiré l'attention sur l'intérêt de la pyridoxine. Alors qu'elle n'aurait pas d'action diurétique supplémentaire chez le sujet répondant bien aux mercuriels, son administration à la dose de 100 mg rétablit, souvent de façon spectaculaire, une diurèse que l'accroissement des doses ou la répétition des injections de sels de mercure n'arrivait plus à stimuler.

Les auteurs donnent les exemples de défaillances cardiaques aiguës ou chroniques, d'étiologies variées, où l'échec

d'associations diverses aux mercuriels (acide ascorbique, aminophylline, chlorure d'ammonium) amène les malades à un stade apparemment irréductible que la pyridoxine permet de juguler, qu'elle soit employée de façon épisodique ou permanente.

L'un des 5 cas détaillés vient confirmer l'action à double sens de la pyridoxine que nous avons analysée :

- diurèse aqueuse, s'élevant de 1,2 à 6 litres le jour même de son administration dans le cas cité
- rétention électrolytique relative, jugée sur la moindre concentration saline urinaire que les auteurs ont considérée comme un signe de déplétion excessive, tout en s'étonnant du succès de la réponse diurétique dans ces conditions.

C'est le même aspect de l'effet de la supplémentation pyridoxinique qui ressort de l'examen des résultats obtenus par G. Mauro et coll. (478) dont l'étude porte également sur des cirrhotiques : ici encore, l'accroissement de la diurèse et de la quantité absolue des électrolytes éliminés masque artificiellement leur rétention dans la plupart des cas exposés.

Si l'importance de la réponse semble proportionnelle à la dose de vitamine B6 associée aux mercuriels, des échecs sont aussi mentionnés et D. A. Balcells-Gorina (479) en rapporte de son côté 2 cas dans des insuffisances cardiaques particulièrement réfractaires au traitement, quand M. Perrault (480) se fait l'écho d'une publication favorable de Puente Veloso selon qui la pyridoxine aurait une action diurétique considérable à la dose de 100 à 300 mg. Les conditions de son emploi n'en sont toutefois pas précisées, interdisant une utile confrontation.

Il est plus intéressant de trouver une explication à l'action potentialisatrice de la pyridoxine, ou stimulatrice d'un effet diurétique des sels mercuriels qui semble épuisé :

- A l'action propre de la vitamine B6 au niveau du parenchyme rénal se rallient les hypothèses d'un rôle au stade enzymatique, d'ailleurs mal défini (477) ou insuffisamment démontré (478) après que Gigante et Moreno eussent mis en évidence l'effet diurétique de la pyridoxine dès 1943, du moins chez l'animal.
- S. Waldman et L. Pelnér (477) évoquent également la possibilité d'une action antagoniste de celle de l'hormone antidiurétique posthypophysaire.

- Un effet antitoxique peut être considéré suivant 2 processus différents mais plus ou moins reliés entre eux :
 - action toxique du mercure sur la fonction rénale, que la pyridoxine pourrait combattre dans certaines conditions. Nous en avons vu des exemples antérieurement ;
 - déplétion vitaminique créée par la diurèse brutale que les mercuriels provoquent ; comme on le constate pour la thiamine chez les insuffisants cardiaques (464, 475) ; l'hypovitaminose B1 nécessite la supplémentation dans ces cas où le problème reste posé pour la vitamine B6, dont l'intérêt métabolique est évident.
- Le rôle de cardiotonique si particulier de la pyridoxine permet de comprendre qu'elle soit efficace en l'absence des diurétiques mercuriels.

b) En effet, les observations de J. Célice et coll. (476) et Mme D. Jennet (321) font état d'une reprise de la diurèse en présence de digitaliques, voire de xanthines.

Il n'est donc pas interdit de songer à la possibilité de l'association de la pyridoxine à d'autres types de diurétiques.

En conclusion, l'intérêt essentiel de l'emploi de la pyridoxine dans les affections cardiaques se justifie par son rôle dans le métabolisme protido-glucidique. Nous allons voir qu'il en est de même au niveau de la paroi artérielle.

AORTE - ARTERES VISCERALES

Sous ce titre, nous abordons le domaine de l'athérosclérose dans lequel nous voudrions situer la place et le rôle de la pyridoxine, tels qu'ils résultent :

- de l'expérimentation conduite sur l'animal
- de l'observation de l'athérosclérose spontanée, plus spécialement chez l'Homme
- des connaissances acquises sur le rôle de la pyridoxine en biochimie, et dont nous avons passé la revue
- des hypothèses étiopathogéniques formulées pour cette affection
- enfin des constatations "épidémiologiques" faites à son sujet.

Auparavant, il n'est pas inutile de préciser les limites que le diagnostic d' "athérosclérose" implique, si l'on veut présenter les différents résultats obtenus avec assez de cohérence pour leur donner une valeur certaine.

Rapporteurs au 33^{ème} congrès français de médecine, tenu à Paris en 1961, L. Fruhling et A. Batzenschlager (481) distinguent sans ambiguïté l'athérome et l'athérosclérose des atteintes artérielles voisines, parfois associées : "artériosclérose diffuse", "calcinoses de la media", "endartérite chronique scléro-élastique"

Il n'y a athérome qu'en présence d'une lésion de nécrose protido-lipidique enserrée dans une production scléreuse contingente de l'intima artérielle.

L'évolution et la confluence de cette athéromatose donnent lieu à une sclérose progressive grave, véritable "maladie" artérielle, l'athérosclérose, qui possède sa morphologie, son évolution et ses complications propres.

Etude expérimentale. -1° - Constatations faites sur l'animal

Pour la commodité de l'exposé, nous envisagerons successivement :

a) les effets de la carence en pyridoxine

Les noms de J. F. Rinehart et L. D. Greenberg s'attachent à la première démonstration du rôle de la vitamine B6 dans l'apparition et le développement de l'athérosclérose provoquée de l'animal.

C'est ainsi que depuis 1948 les auteurs ont exploré l'atteinte athéroscléreuse du Singe Rhesus (*Macaca mulatta*) et publié toute une série d'observations à l'appui desquelles ils ont présenté un certain nombre de planches d'anatomie pathologique (266, 267, 269, 372, 482-484).

La carence en pyridoxine instaurée pendant plusieurs mois se traduit par l'apparition, parmi d'autres manifestations de l'avitaminose B6, d'une lésion de la paroi artérielle, caractérisée par :

- l'accumulation d'une substance mucofide métachromatique dans l'intima et à un moindre degré dans la media, prenant les colorants des mucopolysaccharides acides
- la prolifération fibroblastique conduisant parallèlement à l'épaississement de l'intima par le dépôt de collagène et le développement de fibres élastiques néoformées
- le dédoublement de la limitante élastique interne et la dissociation possible des cellules musculaires voisines de la media, sous l'effet de cette atteinte scléreuse
- l'apparition généralement tardive de dépôts lipidiques, voire de calcifications au sein de la lésion endartérielle.

L'évolution de telles lésions athéromateuses avec la durée de la carence pyridoxinique, leur distribution sur l'arbre artériel, leur localisation topographique particulièrement aux points de bifurcation vasculaires, l'existence de complications occlusives au niveau des artères de moyen et petit calibre donnent au tableau décrit par Rinehart et Greenberg une ressemblance étroite avec l'athérosclérose humaine. Ces derniers n'ont pu d'ailleurs s'empêcher de le souligner et d'attirer l'attention sur l'intérêt du rôle attribué à la vitamine B6 dans le métabolisme des protéines de la substance fondamentale.

L'expérimentation conduite chez le Singe se complète de la démonstration du rôle spécifique de la pyridoxine :

- on n'observe pas d'atteinte athéroscléreuse chez les animaux de contrôle normalement alimentés en pyridoxine, même lorsqu'ils sont soumis à un régime hypercholestérolé (248), du moins institué à l'exclusion d'autres surcharges ou déficiences nutritives (247) et pendant une durée relativement courte (250).
- l'athérosclérose n'apparaît pas non plus chez les animaux soumis à d'autres déficiences vitaminiques, mais la carence en protides engendrerait des lésions assez proches de celles que nous venons de voir (392). Par contre, celle en acides gras essentiels n'apporte rien de plus que la carence en vitamine B6 qui lui est associée (484).

Confirmation de ces résultats a été apportée par C. W. Mushett et G. A. Emerson (265, 471) qui notent l'échec relatif de la pyridoxinothérapie pour obtenir la régression complète des lésions après leur constitution, et C. W. Mushett (269) qui fait part de son observation d'atteinte athéroscléreuse dans le territoire de l'artère pulmonaire.

De leur côté, G. V. Mann et coll. (247) n'en constatent l'existence que chez un seul des Singes Rhesus testés, après 9 mois de carence en pyridoxine; mais les détails manquent sur leurs conditions expérimentales précises.

La même carence chronique en pyridoxine instaurée chez le Chien fait apparaître des lésions d'athérosclérose au niveau de l'aorte et ses branches terminales iliaques et fémorales, avec une incidence d'autant plus accentuée que la carence est plus prononcée (265, 471).

Le Rat, pourtant connu pour sa sensibilité à la déficience pyridoxinique, a toujours été considéré comme un animal particulièrement résistant à l'athérosclérose, sinon totalement réfractaire (485).

Il faut toutefois remarquer que des très nombreux travaux qui ont été consacrés à l'étude de la carence en vitamine B6 chez cet animal, rares sont les investigateurs à avoir porté leur attention sur la paroi artérielle.

Si L. R. C. Agnew (468) puis N. S. Olsen et W. E. Martindale (336, 370) se contentent de relever l'absence d'atteinte scléreuse, du type "artériosclérose" ou toute autre lésion vasculaire, plus récemment A. Goswami et D. P. Sadhu (235, 236) produisent au contraire des microphotographies de sections d'aortes de Rats pyridoxino-carencés, dont l'interprétation laisse peu de doute sur l'existence d'une plaque athéromateuse dans l'intima visiblement épaissie, quand l'analyse chimique révèle une relative constance de la composition tissulaire en acides gras, laissant toutefois apparaître un accroissement sensible du taux d'acide oléique, parallèlement à celui observé dans le sérum. La teneur en cholestérol est également plus élevée dans l'aorte des animaux carencés.

Par l'emploi de techniques histochimiques plus complètes, M. Pasetti Bombardella et A. Marin (486) mettent en évidence l'accumulation de mucopolysaccharides acides dans l'espace sous-endothélial de l'intima aortique des Rats soumis 45 jours à une diète standard complétée de l'administration parentérale quotidienne de désoxypyridoxine. A ce stade d'induction de l'athérome, tout à fait superposable à celui relevé chez le Singe par J. F. Rinehart et L. D. Greenberg, les auteurs ne notent pas d'altération des fibres élastiques ni de modification notoire des lipides dont ils ne détaillent pas la composition en acides gras.

Ces faits sont d'autant plus intéressants à consigner qu'ils donnent une unicité remarquable au tableau de la carence en pyridoxine, chez un animal par ailleurs peu sensible à d'autres modes d'induction de l'athérosclérose.

A l'opposé du Rat, le Lapin est connu pour la facilité de sa réponse athéromateuse à l'administration d'un régime hyperlipidique hypercholestérolé.

La carence en pyridoxine instaurée par T. Noda (385) engendre des modifications pathologiques au niveau de divers

organes, parmi lesquels figure la paroi aortique avec une évidence remarquable : les planches reproduites dans la publication de l'auteur confirment l'athéromatose au sein de l'atteinte plus complète de la structure pariétale, où la media est également altérée et les calcifications retrouvées dans les artères de petit calibre. Le mérite revient à Noda de souligner l'éventualité d'une perméabilité anormale de la paroi vasculaire, consécutive à la carence pyridoxinique.

Tout aussi intéressantes sont les expériences effectuées par S. D. Sheikh-Ali (245) puis K. Yamada et coll. (381) en réalisant une contre-épreuve thérapeutique sur des Lapins préalablement rendus athéroscléreux par un régime alimentaire approprié :

- la lipofdose vasculaire est moins accusée chez les animaux recevant de fortes doses de vitamine B6 que dans le groupe de contrôle
- l'administration de pyridoxal phosphate prévient le développement de l'athérosclérose quand le "facteur clarifiant" plasmatique voit son activité accrue plus efficacement que par l'emploi de pyridoxol.

Quant au Poulet, il constitue un exemple supplémentaire de protection contre l'athéromatose induite chez cet animal par une diète hypercholestérolée : selon G. Weitzel et E. Buddecke (258), l'administration de pyridoxine permet d'obtenir une réduction considérable du dépôt de collagène et de l'accumulation de substance fondamentale dans la paroi aortique, tandis que l'infiltration lipidique n'est pas modifiée. Dans les mêmes conditions, la choline possède une activité comparable bien qu'un peu moins accentuée, et les vitamines A et E restent sans effet sur la fraction non lipidique de l'athérome.

Retenons l'interprétation des auteurs qui soutiennent l'hypothèse, au su des dosages chimiques effectués, d'une intervention de la pyridoxine dans le métabolisme du chondroïtine sulfate, dont la quantité est anormalement augmentée dans l'aorte athéromateuse et réduite par le traitement vitaminique B6.

E. Buddecke (487) confirme cette action sélective sur les composants du tissu de soutien de la paroi vasculaire : mucopolysaccharides, collagène, en l'étudiant sur des Poulets atteints d'athérosclérose spontanée; l'élastine n'est pas modifiée dans le même temps.

Dans une expérimentation antérieure, W. McFarland (244) n'avait pu mettre en évidence l'effet favorable de la pyridoxine administrée préventivement à des Poulets rendus athéroscléreux ; toutefois les lésions qu'il décrit ne semblent pas constituer de véritables plaques d'athérome, mais se rapporter davantage à une infiltration graisseuse isolée sur laquelle nous avons vu que la vitamine B6 était pratiquement sans action.

Rappelons, pour terminer ce tour d'horizon, que la carence en pyridoxine favorise le dépôt de cholestérol dans l'aorte du Poulet (237), quelle que soit la composition de la diète à laquelle est soumis cet animal.

b) la comparaison avec l'athérosclérose provoquée par les moyens diététiques classiques,

L'étude expérimentale de l'athérosclérose est très habituellement conduite par l'emploi d'une surcharge nutritionnelle en cholestérol, voire plus généralement en graisses.

Dans ces conditions, on se plaît à reconnaître des espèces animales sensibles comparativement à d'autres plus résistantes :

- le Lapin est un exemple du premier type et constitue un animal de choix dans ce domaine (488),

Utilisé par J. Enselme, A. Lemaire et leurs collaborateurs (489) pour tenter de suivre la chronologie des modifications observées au niveau de l'aorte et le parallélisme relatif des modifications sériques, que J. Lenègre et ses collaborateurs (490) étudient de leur côté, il permet à A. J. Bollet et coll. (491) d'affirmer l'importance des mucopolysaccharides acides dont le tissu artériel est normalement bien fourni (492), dans leur évolution autant qualitative que quantitative.

Nous observerons que le mode expérimental suivi reste très éloigné des conditions habituelles de la nourriture de cet animal, et que la pyridoxine peut y être implicitement déficiente si l'on se rapporte au rôle de cette dernière dans le métabolisme lipidique. C'est d'ailleurs dans cet esprit que J. Cottet et coll. (493) associent la vitamine B6 à raison de 0,06 % à l'huile de Maïs native ou réduite dont ils étudient l'effet préventif sur les dépôts lipidiques et les lésions histologiques aortiques du Lapin athéroscléreux.

- le Chien compte parmi les espèces résistantes, l'induction de lésions typiques étant obtenue, entre autres techniques, par l'association d'une diète hypercholestérolée et d'antithyroïdiens, quand le Rat est considéré comme très résistant en exigeant la pratique d'une surcharge alimentaire analogue doublée soit de l'administration d'antithyroïdiens seuls ou associés au cholate de soude (485), de vitamine D₂ (494), ou d'un régime également hyperprotidique (488).

Cette dernière condition nous ramène indirectement à l'existence d'une carence relative en pyridoxine, maintes fois expérimentée de la sorte chez le Rat. La contre-expérience réalisée par H. Kleinsorge et A. Zielke (494) est instructive à cet égard : l'action préventive contre le développement de l'athérosclérose, d'une association acide linoléique - vitamines B₆ et E est beaucoup plus efficace que celle du linoléate isolé et même légèrement supérieure à celle de l'arachidonate.

- le Singe constituerait un exemple intermédiaire, avec la remarque que les divers genres de Primates offrent des différences de réponse à l'induction de l'athéromatose provoquée (392).

La netteté du tableau obtenu chez cet animal par la seule carence en pyridoxine éclipse d'ailleurs quelque peu les résultats des autres expériences diététiques.

c) la comparaison avec l'athérosclérose spontanée.

L. Fruhling et A. Batzenschlager écrivent en substance : "Il n'est pas toujours facile de se rendre compte à quoi correspondent exactement les lésions décrites chez divers animaux, domestiques, sauvages en captivité ou sauvages en liberté" (481), et pensent plus volontiers à la tendance spontanée qu'auraient les animaux à développer surtout de l'endartérite chronique scléro-élastique, réservant le diagnostic d'athérosclérose à des cas relativement exceptionnels, tels ceux de Chiens très âgés ou de Porcs.

Il est de fait que l'affection est pratiquement inconnue chez le Rat (485) ; mais les Primates connaîtraient quelques exemples dûment constatés (249, 392), dont certains correspondraient à une déficience polyvitaminique B comme il a été suggéré pour le célèbre Gorille "Bushman" du Zoo de Chicago.

Rassemblant leurs observations nécropsiques, M. M. Vastesaeger et R. Delcourt (495) notent l'existence d'une athérosclérose coronarienne constituée dans 2 % des cas, et aortique dans 30 % des cas chez des Vertébrés sauvages morts en captivité ou tués dans leur habitat naturel : il s'agit essentiellement de Mammifères omnivores ou herbivores, les carnivores paraissant indemnes de même que les représentants d'autres classes zoologiques. Les conclusions des auteurs expriment avec une remarquable netteté l'absence de parallélisme entre la composition habituelle de la diète, le taux du cholestérol sérique et la constatation d'une athérosclérose, spécialement en ce qui concerne le rôle classiquement reconnu aux acides gras polyinsaturés : plus que de règle uniforme absolue, il s'agit de variations individuelles dans les caractéristiques métaboliques propres à chaque espèce, voire à chacun de ses représentants.

Par contre, les Oiseaux domestiques seraient plus exposés à l'athéromatose spontanée, et le Poulet présente une affection à peu près constante que J. De Brux et coll. (496) étudient dans leur analyse de la distribution topographique respective des plaques d'athérome et des infiltrats lipophagiques : il n'apparaît pas de corrélation entre ces plaques et la surcharge lipidique de la paroi aortique qui n'existe pas chez l'Homme, du moins avec les mêmes caractères d'extension.

Evoquant le métabolisme du tissu artériel, ces derniers auteurs en expliqueraient les étapes conduisant à l'athérome, par l'altération pariétale de l'arbre vasculaire à la faveur de causes inflammatoires ou toxiques au cours de la vie, la sénescence pouvant elle-même y contribuer. Facteurs hémodynamiques et de perméabilité endartérielle souligneraient la localisation plus particulière des plaques athéromateuses.

Nous avons vu, avec E. Buddecke (487), la place de la pyridoxine dans le métabolisme artériel que cet auteur a si bien stigmatisée chez le Poulet atteint d'athérosclérose spontanée.

2° - Confrontation avec l'athérosclérose humaine

a) Différences

Il est admis de reconnaître entre l'affection observée chez l'Homme et l'athérosclérose expérimentale créée chez l'animal des points de divergence, principalement attachés

- au mode d'induction de l'athéromatose, représentant des conditions diététiques ou biologiques très inhabituelles pour les animaux testés et sans comparaison avec les circonstances que l'on peut rencontrer chez l'Homme
- à la rapidité de constitution des lésions, eu égard à la durée de vie moyenne des espèces considérées
- à leur diffusion topographique au niveau de la paroi artérielle
- à leur constitution histologique ou histochimique
- à la rareté des complications évolutives telles que thromboses ou sténoses
- à l'existence enfin d'espèces résistantes, voire réfractaires, faisant de l'athérosclérose une affection en apparence typiquement humaine.

Les auteurs se succèdent dans l'analyse de ces différences dont toutes, il faut bien le dire, s'appliquent à peu près exclusivement aux expérimentations nutritionnelles usant du cholestérol et des lipides (488, 489, 497-499), quand l'intervention de facteurs endocriniens comporte de grandes analogies.

Il est certain que de tels arguments constituent un écueil lorsqu'on cherche à expliquer l'affection humaine par sa reproduction chez l'animal. Mais nous pensons qu'ils sont, pour la plupart, plus relatifs que formels. Ainsi :

- la rigueur imposée au diagnostic anatomo-pathologique de l'athérome restreint utilement le champ des comparaisons dont la validité apparaît alors plus nettement
- des observations précises font état des mêmes constatations que sur les vaisseaux humains, particulièrement en ce qui concerne l'intervention de facteurs hémodynamiques, pariétaux, histologiques et chimiques que l'expérimentation pyridoxino-carentielle permet de retrouver.

les facteurs génétiques avancés à l'appui de la résistance de certains animaux ne sont pas exclus du genre humain, où des différences dans l'évolution de l'athérosclérose, la répartition anatomique de ses complications, le syndrome biochimique humoral d'accompagnement, s'extériorisent avec les groupes ethniques qu'il comporte.

Citons en exemple le cas du Noir africain (500, 501) chez lequel la thrombose des artères coronaires et l'artérite oblitérante des membres inférieurs sont exceptionnelles, le profil lipidique humoral comparable

par ses valeurs basses à celui du Rat (485) alors que le syndrome biochimique du Blanc européen (502) rappelle celui du Poulet ou du Lapin.

C'est à dessein que nous faisons une place à part au syndrome humoral qu'il est classique de reconnaître au cours de l'athérosclérose. Il est toutefois difficile de vouloir y trouver des éléments probants situant le degré de l'atteinte athéromateuse si du moins les techniques actuelles de dépistage biologique continuent de l'explorer : tout comme on l'observe chez l'Homme, les perturbations lipidiques du sérum ne sont pas exemptes d'exceptions (503, 504) et le cas du Rat que nous avons abordé n'en est pas l'unique exemple dans la série animale.

A cet égard, deux notions sont à retenir :

- le syndrome biochimique défini par A. Lemaire et coll. (502) ne serait caricatural qu'en présence d'une obstruction coronarienne (500)
- syndrome humoral et lésions pariétales athéromateuses ne seraient que deux manifestations parallèles, relativement indépendantes au moins dans leur évolution, d'un même processus morbide (499),

Il en est de même du syndrome biologique observé au cours de la carence en pyridoxine. Nous avons eu l'occasion de souligner la variabilité des résultats obtenus par divers auteurs pour le taux de la cholestérolémie.

La composition en acides gras des lipides sériques offre un exemple de manifestations parallèles, susceptibles d'évoluer chacune pour leur propre compte, lorsqu'on la rapproche de la même composition étudiée au niveau de la paroi artérielle chez les animaux carencés. Ainsi avons-nous relevé qu'en général la déficience en vitamine B6 s'accompagne d'une réduction de la teneur en acides polyéthéniques :

- on doit à A. Goswami et D. P. Sadhu (235, 236) la seule comparaison détaillée faite sur le Rat dont le sang offre un tableau de perturbations beaucoup plus net avec une élévation relative du taux des acides monoinsaturés qui semble être le fait le plus caractéristique à retenir, et le plus fidèlement observé au niveau de la paroi artérielle.

- L. D. Greenberg et H. D. Moon (505) ne peuvent le confirmer sur le Singe, à moins d'une carence en acides gras essentiels associée, à laquelle ils rapportent l'augmentation du pourcentage des acides oléique et palmitoléique observée dans le plasma aussi bien que dans les érythrocytes. Mais dans ce cas, seule la carence pyridoxinique fait baisser la quantité absolue des acides gras totaux, ce que retrouvent G. A. Emerson et coll. (249) lorsqu'ils notent la plus grande estérification des stérols avec la supplémentation vitaminique du régime.
- chez l'Homme, les stigmates sont comparables malgré l'inconstance de la réponse biologique à la carence en pyridoxine (239).

Comment ne pas en rapprocher les résultats des analyses pratiquées comparativement chez le sujet normal et l'athéroscléreux, où plasma et athérome pariétal sont le siège d'un accroissement de la teneur en acides monoinsaturés, oléique en premier lieu (506 - 509) ? Cet accroissement porte principalement sur la fraction des stérols dont les esters polyinsaturés se trouvent du même coup moins abondants, apportant ainsi à l'hypothèse du processus physicochimique du dépôt de cholestérol un argument de valeur que ne mettent pas en lumière tous les auteurs cités. De plus, il s'accompagne d'une diminution dans le taux des acides polyéniques, que W. Schrader et coll. (510) observent uniquement lorsqu'ils étudient le sérum de sujets athéroscléreux ou diabétiques.

D'une manière plus générale, il peut être avancé que l'athérosclérose induite par la carence en pyridoxine se superpose le plus étroitement à l'affection spontanée de l'Homme, les objections précédemment formulées s'estompant devant :

- la vraisemblance d'une déficience vitaminique B6 dont on connaît le tableau clinique chez l'Homme et dont on sait les formes latentes
- la durée relativement longue de l'expérimentation animale pour obtenir des lésions évidentes : d'au moins 6 mois chez le Singe en cas de carence sévère, le délai d'apparition peut être considérablement prolongé dans les conditions d'une avitaminose "limite" (372)
- la disposition anatomique et les caractéristiques anatomopathologiques des lésions dont J. F. Rinehart et L. D. Greenberg ont dès le début souligné la similitude avec celles de l'affection humaine

- le développement de l'athérosclérose par la seule carence en pyridoxine chez des espèces résistant plus volontiers à d'autres artifices diététiques expérimentaux.

En définitive, il s'agit beaucoup plus de similitudes avec l'athérosclérose humaine que de différences, lorsqu'on analyse les éléments de l'athéromatose animale pyridoxino-carentielle.

L'observation de l'affection spontanée relevée dans divers groupes zoologiques soutient ce point de vue.

Omnivores et Herbivores sont plus spécialement exposés à l'athérosclérose (495), au contraire des Carnivores dont G. E. Wakerlin (511) notait déjà la résistance à l'atteinte expérimentale. Cette distinction prend un sens particulier si l'on se souvient que les tissus animaux constituent des sources relativement riches en vitamine B6, la plupart des produits végétaux (à l'exception des graines de céréales) en étant moins bien pourvus.

L'exemple de Chimpanzés végétariens qui n'en sont pas moins sujets à l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose est à rapprocher de l'étude de deux collectivités monastiques dont les habitudes alimentaires lacto-végétariennes se doublent d'une activité physique relativement importante (512). Si l'équilibre lipidique sanguin des individus qui les composent se trouve modifié par les caractéristiques du régime, du moins l'incidence de l'athérosclérose est-elle la même que dans le reste de la population ; ce qui tend à prouver que la qualité des graisses ingérées n'est pas, par elle-même, un facteur déterminant dans l'étiopathogénie athéromateuse.

b) Similitudes

C'est bien sous cet angle qu'il convient de juger les observations que nous venons de rapporter pour l'animal en apyridoxinose.

Quels sont en effet les enseignements tirés de l'apparition et du développement de l'athérosclérose humaine ?

Si les tenants de l'initiation lipidique des lésions sont encore nombreux, tels R. L. Holman (513) ou F. T. Zugibe et K. D. Brown (514), quand d'autres auteurs émettent l'opinion d'un trouble

thrombopathique avant toute constitution lésionnelle typique (515), il semble actuellement bien établi que le processus athéromateux comporte un stade initial affectant le tissu conjonctif artériel suivi d'une évolution désormais irréversible assurant à la plaque d'athérome sa nécrose protidolipidique bien particulière, après une surcharge graisseuse dont le mécanisme reste envisagé de façons diverses.

L'anatomie pathologique nous apprend que les modifications structurales du tissu conjonctivo-élastique de la zone sous-endothéliale de l'intima artérielle sont les premières constatées par la plupart des investigateurs (481, 516-523) :

- c'est la dégénérescence myxoïde en foyers de la substance fondamentale, pour reprendre la définition de L. Fruhling et A. Batzenschlager ; les fibres collagènes préexistantes sont également touchées par le processus dégénératif dont la manifestation la plus évidente est l'accumulation d'une substance mucoïde anhiste, métachromatique, prenant les colorants des mucopolysaccharides acides, et prédominant à la partie profonde de l'endarrière.
- prolifération lipophagique responsable des "stries graisseuses" couramment observées sur la paroi vasculaire ; cette prolifération apparaît secondairement, immédiatement sous l'endothélium en recouvrant plus ou moins le dépôt mucoïde précédent.
- dégénérescence des fibres élastiques voisines, dont la fragmentation s'observe également au niveau des couches les plus internes de la mésartère, en particulier la membrane limitante élastique interne
- pendant que se produit une néoformation fibreuse réactionnelle contribuant à l'épaississement de l'intima, et dont le mécanisme est assimilable à l'évolution d'un granulome (481).

Si la chronologie exacte de ces modifications, leur importance relative et la diversité de leurs aspects peuvent faire l'objet d'une discussion d'ailleurs délicate, elles n'en sont pas moins considérées de façon à peu près unanime comme les stades initiaux de la plaque d'athérome, probablement réversibles mais se fixant inéluctablement dans la lésion "constituée" lorsque leur évolution se poursuit. Cette lésion est alors caractérisée par :

- l'exagération des processus précédents, prolifération fibroscélreuse en particulier
- la surcharge lipidique avec dépôt de cristaux d'acides gras et cholestérol
- le foyer de nécrose que cet ensemble constitue
- l'évolution ultérieure à la faveur de calcifications, d'ulcérations et de thromboses intravasculaires leur succédant. Sténoses et thromboses artérielles sont les complications essentielles que la clinique seule extériorise.

Retenons l'affirmation par H. D. Moon et J. F. Rinehart (516) de la similitude de cette description avec le tableau des modifications obtenues sur le Singe par la carence en pyridoxine, dont le rôle enzymatique est évoqué dans le maintien du métabolisme et de la structure normaux du tissu conjonctif et de la substance fondamentale.

Les études histochimiques confirment ces données. Orientées suivant trois directions, elles ont permis de préciser :

- l'importance du rôle des protéines de la substance fondamentale. Il s'agit avant tout des mucoprotéines, combinaisons de polysides et protéines également dénommées mucopolysaccharides, dont le métabolisme est très actif mais la structure altérée dans certaines conditions dont dépendent leurs propriétés physico-chimiques ; les anomalies résultantes sont d'ordre qualitatif et quantitatif.

Ainsi, les mucopolysaccharides acides sont-ils reconnus unanimement dans l'accumulation de la substance mucoïde (514, 523-527) ; leur accroissement suivrait le degré de sévérité de l'atteinte athéromateuse en même temps que les proportions respectives de leurs composants se modifieraient : acides hyaluronique et chondroïtine sulfuriques principalement. Le taux des glycoprotéines sériques est généralement considéré comme le reflet de ces modifications tissulaires ; apprécié suivant diverses techniques de dosage (528-531), il montre en effet des valeurs élevées chez les malades athéroscléreux comme au cours de l'athéromatose expérimentale dont l'observation permet à J. Enselme et coll. (530) de préciser que l'augmentation du séromucoïde α_1 perchlorosoluble répond à toute irritation de la paroi vasculaire, qu'elle soit chirurgicale, ischémique ou métabolique.

A côté de ces éléments glucoprotidiques, J. De Brux (519) et A. Perrin (523) mettent l'accent sur l'abondance de tyrosine surtout, tryptophane, cystéine et cystine dans le dépôt initiateur de la plaque d'athérome, soutenant à leurs yeux la similitude avec la fibrine et le fibrinoïde.

C'est également sur la fraction protéique que J. Enselman attire l'attention, tant au niveau de la paroi artérielle où les modifications affectent l'élastine parallèlement à la sévérité de l'athérosclérose (524), que du sérum (532-538) : anomalie du copule protéique des lipoprotéines sériques telle que la dénaturation, au sens large du mot, par les aldéhydes la reproduit, modifications structurales de la fonction protéique des glucoprotéines tissulaires, réduction possible de l'élastine dont les constituants voient leurs proportions respectives évoluer avec l'âge (acides aspartique et glutamique augmentés, glycocolle, proline et valine diminués).

- la signification du trouble apporté dans la teneur en certains ions du tissu artériel. J. Loeper et ses collaborateurs (488, 522, 539, 540) se sont particulièrement attachés à l'étude du silicium et du potassium, dont la baisse de la teneur traduirait sous une autre forme l'altération du tissu élastique et de la substance fondamentale de l'intima puis du tissu musculaire de la media, si l'on doit en juger par la précocité de la baisse affectant le silicium. Pour ces auteurs, cette perturbation électrolytique aurait pour conséquence l'augmentation de la perméabilité non seulement de la substance fondamentale mais aussi de l'endothélium cellulaire, facteur de surcharge lipidique secondaire.

Soufre et phosphore subissent des modifications concomitantes (488, 541) tandis que le taux calcique s'élève progressivement avec l'atteinte athéromateuse ; la possibilité d'un complexe phosphocalcique plus abondant au fur et à mesure de celle-ci rejoint la découverte d'hydroxyapatite dans la plaque d'athérome (538).

- la place qu'il y a lieu d'accorder aux lipides dans la pathogénie athéromateuse. L'abondance des travaux sur cette fraction biochimique montre assez la complexité des phénomènes dont l'étude est délicate et l'interprétation reste sujette à caution.

Nous avons dit qu'il était plus volontiers admis, à l'heure actuelle, que l'apparition et l'extension de la surcharge lipidique dans l'athérome étaient un phénomène second, attribué à l'origine

à l'infiltration depuis le contenu plasmatique d'une quantité progressivement plus grande de lipides et lipoprotéines à la faveur d'une perméabilité anormale de l'endartère. La possibilité de dépôt in situ, conséquence d'une biosynthèse locale ou d'un démasquage succédant à l'altération des éléments protido-lipidiques du tissu conjonctif, a suscité un intérêt croissant.

Quoi qu'il en soit, les différentes catégories de lipides sont représentées dans la plaque d'athérome : cholestérol et ses esters, phospholipides, glycérides et acides gras libres. Nous n'entrerons pas dans le détail des modifications quantitatives ou qualitatives observées dans la paroi vasculaire et dont nous avons déjà esquissé quelques traits (507-509), si ce n'est pour retenir la judicieuse remarque formulée par J. Enselme (537) selon qui la relative richesse en acides polyéthyléniques, arachidonique surtout, peut s'expliquer par l'évolution inverse des teneurs respectives en acides gras saturés dont seraient accrus le catabolisme ou l'incorporation à la molécule de cholestérol.

On ne peut s'empêcher de rapprocher une nouvelle fois ces faits des constatations retenues chez l'animal pyridoxino-carencé :

- le pourcentage d'arachidonate est proportionnellement plus élevé dans les graisses de réserve (194, 198)
- la composition du tissu artériel montre une évolution semblable (236), où le taux d'acide tétraénoïque s'élève certes très discrètement mais celui des acides saturés, calculé par différence, s'abaisse quand le tissu s'enrichit en cholestérol.

Quant à la traduction humorale des altérations lipidiques pariétales, on a vu que le sérum en constituait un reflet partiel et inconstant, avec des manifestations parallèles susceptibles d'évoluer pour leur propre compte. Nous retiendrons toutefois les éléments d'information suivants :

- l'activité du "facteur clarifiant" est diminuée au cours de l'athérosclérose (542) mais l'influence de l'âge des malades d'une part (543), la dispersion des résultats d'autre part (544), atténuent l'intérêt porté à ce facteur plasmatique pour lequel on a reconnu à la pyridoxine un rôle certain (379-381).
- l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée est préférée par J. -L. Beaumont et J. Lenègre (545, 546) au dosage précédent qu'elle complète dans le dépistage d'un certain nombre

d'affections où le métabolisme lipidique se trouve perturbé. L'inconstance des résultats positifs (valeurs supérieures à la normale chez à peine la moitié des cas étudiés) enlève à l'exploration la valeur d'un critère de l'athérosclérose.

- il en est de même de l'épreuve du repas gras dans laquelle R. Raynaud et coll. (547) introduisent la pyridoxine à forte dose (1 g par voie IV pendant 8 à 15 jours) pour empêcher les poussées hyperlipoprotéïnémiques. β lentes chez le sujet normal.
- le problème est abordé sous l'angle des qualités cénaptiques des lipoprotéines dans le test au trichloréthylène préconisé par A. Lemaire et coll. (548) ; il s'avère que cette méthode originale voit son intérêt plus réduit à mesure qu'on explore des sujets atteints de localisations athéroscléreuses plus périphériques, les coronariens donnant les meilleures réponses d'où ne sont toutefois pas bannies quelques défaillances (549).
- c'est à l'électrophorèse que fait appel R. Raynaud (550) pour déceler la répartition des β lipoprotéines en très rapides, rapides, lentes, et très lentes.
- enfin, se rattachant aux explorations du métabolisme lipidique, l'évaluation des troubles de la crase sanguine retient l'attention de Ph. L. Lauwers (551) lorsqu'il tire les conclusions sur les mécanismes de l'hypercoagulabilité : excès de phospholipides ou d'acides gras selon les auteurs, ou encore diminution du pouvoir fibrinolytique du sérum comme l'envisagent R. Raynaud et coll. (552) dans l'athérosclérose.

Ces derniers auteurs rapportent le comportement humoral des athéroscléreux à la lumière de ces éléments (553), dont il faut cependant savoir qu'il perd de sa netteté avec l'âge (554).

Rôle de la pyridoxine. -

1° - Place dans le métabolisme général

On pourrait se contenter de rappeler ici les données que nous avons passées en revue et préciser le rôle de la pyridoxine successivement - mais indépendamment - dans le métabolisme :

a) des protides

La pyridoxine régit la majeure partie des principales transformations concernant les acides aminés, parmi lesquels figurent avec une évidence particulière les aminoacides soufrés d'une part, aromatiques de l'autre.

Aussi est-il permis d'envisager pour la vitamine B6 une place de choix dans les perturbations biochimiques observées au niveau du tissu conjonctif et dont témoigne précisément le métabolisme de ces deux catégories d'acides aminés : cystéine et cystine, tryptophane et tyrosine, et par conséquent des polypeptides qui les renferment. Les acides aspartique et glutamique, le glycocolle offrent un intérêt similaire au niveau du tissu élastique.

Les mucopolysaccharides aussi bien que l'élastine nécessitent sans nul doute l'intervention de la pyridoxine à un moment donné de leur propre métabolisme.

b) des lipides

C'est la participation de la vitamine B6 à l'évolution biologique des acides gras essentiels qui a été la plus débattue et peut-être en définitive la moins bien élucidée.

Responsable de réactions de condensation, la pyridoxine joue un rôle probablement non négligeable dans l'une ou plusieurs des modifications des lipides constatées dans l'athérosclérose, au niveau de la paroi artérielle ou du sérum.

Plus nette paraît être son action dans la biosynthèse du cholestérol, du moins au niveau de la cellule hépatique : sa molécule voit s'accroître l'incorporation de radicaux acétate issus du catabolisme glucidolipidique, lorsqu'il existe une carence en pyridoxine.

Cofacteur du "facteur clarifiant" plasmatique, le pyridoxal phosphate jouit d'une activité essentielle dans le métabolisme des lipoprotéines dont on sait les altérations au cours de l'athérosclérose.

c) des électrolytes

Rappel est fait de la synergie pyridoxine - potassium démontrée par divers auteurs et dont on retrouve l'expression au niveau du myocarde quand leur carence simultanée engendre des altérations que l'électrocardiogramme permet d'enregistrer,

d) enfin de la paroi vasculaire toute entière, si l'on retient pour vraisemblable le trouble de la perméabilité évoqué à la suite de la carence en pyridoxine expérimentale, ou la diminution de la résistance capillaire et sa traduction par une fragilité anormale.

Il faut bien convenir qu'envisagé de la sorte, le rôle de la pyridoxine n'apparaît pas d'une importance fondamentale dans l'apparition et le développement de l'athérosclérose humaine, s'il permet cependant de comprendre certains aspects de son évolution.

Une étiologie pyridoxino-carentielle, même si elle ne constitue pas une éventualité causale de l'affection spontanée, est difficile à justifier.

Il n'en est plus de même lorsqu'on prend la peine d'intégrer la vitamine B6 dans le cadre de l'une des hypothèses étiopathogéniques proposées comme base de travail.

2° - Place dans la pathogénie de l'athérôme

Il n'est pas dans notre intention de faire une revue des diverses hypothèses successivement avancées et plus ou moins remaniées au fur et à mesure des recherches sur l'athérosclérose.

C'est l'hypothèse de P. Mandel et R. Fontaine (446) qui nous semble s'accorder le mieux avec les faits en élucidant le primum movens de l'évolution athéromateuse. C'est aussi celle qui permet de donner à l'étiologie pyridoxino-carentielle toute sa signification.

a) Cette hypothèse, formulée dès 1956 par P. Mandel dans son exposé sur la biochimie du cristallin (555), a été élaborée à l'occasion de travaux sur la lentille de l'œil et les recherches plus récentes sont venues la confirmer par des résultats tangibles du plus vif intérêt (556-560).

Les fibres cristalliniennes sont l'objet, comme les éléments cellulaires des autres tissus, d'un métabolisme énergétique où les hexoses sont dégradés par les voies classiques : cycle de Krebs, voie des pentoses et glycolyse anaérobie. Les 3/4 du glucose consommé le sont par ce dernier processus, d'un mauvais rendement énergétique ; de ce fait, le catabolisme glucidique, dont il est démontré qu'il diminue notablement avec l'âge, n'arrive plus à répondre aux besoins énergétiques initialement à la limite de leur satisfaction et se trouve à l'origine d'un déficit dans le renouvellement des protéines de constitution et des enzymes :

- appauvrissement en molécules riches en énergie, ATP en premier lieu
- réduction consécutive de la teneur en nucléosides polyphosphates
- ralentissement de la biosynthèse d'éléments structuraux dont ces nucléosides sont le pivot : phosphatides, mucopolysaccharides et protéines de constitution
- déficit parallèle de l'équipement protéinique enzymatique
- dont l'inactivation partielle, à la faveur des multiples agressions toxiques ou infectieuses que subit l'organisme au cours de la vie, contribue à accentuer l'altération du métabolisme énergétique
- et réduit d'autant les nouvelles ressources en ATP.

C'est donc un véritable cercle vicieux qui s'installe, dont le résultat est une modification de la structure et de l'état physicochimique des polypeptides qui se traduit, dans le cas du cristallin, par des variations locales de densité et finalement son opacification.

Pour Mandel et ses collaborateurs, ce processus est l'indice d'un vieillissement précoce auquel le cristallin est particulièrement exposé. Il est de fait que les résultats de leurs recherches étayent cette hypothèse avec force : diminution avec l'âge du taux d'ATP et des nucléotides libres, réduction de l'ac-

tivité des enzymes impliqués tant dans la voie catabolique principale que dans celle des pentoses, contre-épreuve de l'opacification par blocage métabolique, parallélisme du mode d'action attribué au diabète.

De ces observations effectuées sur le cristallin, nous voudrions faire ressortir deux points :

- parmi les enzymes étudiés dont les auteurs ont relevé la diminution de l'activité, figure l'aldolase qui, rappelons-le, intervient au stade du fructose diphosphate.

Or il semble avéré que son coenzyme est le pyridoxal phosphate ; nous en avons avancé la probabilité en étudiant les corrélations de la pyridoxine avec le métabolisme des glucides.

- on reproduit la cataracte expérimentalement par la carence en vitamines B, thiamine et riboflavine dans le cas présent.

De ces vitamines participant au cycle d'oxydation cellulaire, il convient de rapprocher la pyridoxine dont on a vu le rôle dans le potentiel énergétique de la cellule.

b) P. Mandel, R. Fontaine et leurs collaborateurs ont étendu ces données au métabolisme du tissu artériel (561-566) :

- Etudié sur préparations d'intima-media d'aortes de Bovidés et de Lapins, le catabolisme du glucose se fait par glycolyse anaérobie pour 75 % de la quantité consommée, voire davantage.

A la notion qu'ils rapportent d'une valeur moins importante observée pour l'aorte humaine (50 %) - quand ils trouvent eux-mêmes 70 % - et chez le Chien (30 %), et aux critiques qu'ils formulent sur les conditions d'obtention de ces résultats, nous ajouterons la remarque que l'on peut voir dans ces écarts l'indice du bilan énergétique effectivement différent suivant les espèces considérées, et retrouver sous cette forme la connaissance d'espèces plus ou moins résistantes à l'athérosclérose, les Carnivores s'opposant en cela aux Herbivores seuls étudiés ici.

L'existence de variations individuelles nous est assez familière pour ne pas nous y arrêter.

- Les nucléosides riches en énergie de l'adénine s'y trouvent à une concentration très faible, probablement proche de la limite inférieure des besoins tissulaires, et la teneur en nucléotides libres diminue avec l'âge.

C'est en particulier le cas des UDP coenzymes qui participent à la biosynthèse des polysaccharides et semble-t-il des mucopolysaccharides, dont l'altération se traduirait par l'apparition de groupements acides libres à affinité lipoprotéinique.

L'activité enzymatique normalement impliquée dans le métabolisme glucidique se trouve réduite avec l'âge : l'activité de l'aldolase est diminuée de près de la moitié chez les Bovidés étudiés par les auteurs, dont les conclusions retiennent l'appauvrissement en protéines-enzymes au cours du vieillissement, à l'exception toutefois de certaines d'entre elles : la transaminase glutamique-oxaloacétique en est un exemple.

S'ils l'expliquent par la carence relative en énergie du tissu artériel, il n'est pas interdit de songer, dans le cas précis de l'aldolase, à l'effet conjoint et aggravant d'une carence en pyridoxine dont on sait qu'elle peut être induite dans une certaine mesure par un bon nombre d'agents toxiques ou infectieux, et de "stress" variés qui sont autant d'agressions subies par l'organisme au cours de la vie.

Ainsi se trouve réalisé dans la paroi artérielle le cercle vicieux d'un bilan énergétique et enzymatique déficitaire, dont la conséquence est l'altération de l'état physico-chimique des différentes molécules constitutives, protéines en particulier, et l'évolution vers des modifications structurales plus complexes comme celles que comporte l'athérome.

L'artère serait, avec le cristallin, parmi les tissus de l'organisme les plus sensibles à ce phénomène qui s'y manifesterait inexorablement de façon plus précoce et plus rapide. Deux arguments soulignent la comparaison : l'artère humaine scléreuse voit la prédominance glycolytique de son métabolisme s'accroître jusqu'à atteindre 90 %, quand le taux du cholestérol s'élève dans le cristallin parallèlement à son opacification (564).

c) Les résultats obtenus par d'autres auteurs apportent une confirmation certaine à cette hypothèse pathogénique de l'athérosclérose.

J. E. Kirk (567), passant en revue les publications parues sur le métabolisme du tissu artériel, confirme chez l'Homme l'importance prépondérante de la glycolyse anaérobie, assurant 50 % de la production totale d'énergie.

Ses études personnelles sur homogénats d'aorte, de coronaires et d'artère pulmonaire, lui ont permis d'établir des corrélations entre l'état métabolique de ces tissus et l'âge ou l'athérosclérose des vaisseaux correspondants, bien qu'il attire prudemment l'attention sur l'absence de parallélisme obligatoire in vitro - in vivo en raison des concentrations moléculaires et des mécanismes régulateurs qui sont l'apanage des organes vivants.

C'est ainsi que :

- le taux de l'activité enzymatique varie suivant les vaisseaux : du même ordre pour l'aorte et l'artère pulmonaire, il est différent au niveau des coronaires et plus élevé pour certains enzymes (aldolase et ATPase par exemple) ou plus faible pour d'autres.

Dans le cas de l'ATPase, l'écart se superpose à la différence de richesse en fibres musculaires lisses des coronaires et de l'aorte.

- l'activité notable des enzymes de la voie des pentoses donne à celle-ci une relative importance dans la fraction énergétique qui revient au métabolisme oxydatif
- l'âge affecte diversement l'activité générale qui est le plus souvent non modifiée ou réduite suivant les enzymes.

Une diminution parallèle est notée dans la teneur de l'aorte en acide nicotinique et riboflavine, indice vraisemblable d'un appauvrissement correspondant en leurs nucléotides respectifs. Il n'est malheureusement pas mentionné de dosage de la pyridoxine.

- l'athérome s'accompagne d'une diminution de l'activité enzymatique si l'on compare les plaques lésionnelles aux portions réputées saines du même vaisseau.

Toutefois, cette altération qui atteint avec une intensité différente les enzymes testés, ne se manifesterait qu'assez tardivement : activité réduite très modérément à 40 ans pour être abaissée d'environ 25 % après 50 ans chez le sujet athéroscléreux.

Tel serait le cas de l'ATPase, en corrélation avec la disparition progressive de fibres musculaires au fur et à mesure du développement athéroscléreux.

- l'activité aldolasique, en particulier, est considérablement plus faible qu'au niveau du muscle squelettique normal puisqu'elle ne représente que 1 % de sa valeur dans la fibre striée (568).

Mesurée sur l'aorte de sujets âgés de 3 semaines à 80 ans, cette activité subit, à travers d'importantes variations individuelles, une série d'oscillations au cours de l'existence qui atténuent notablement l'affirmation par J. E. Kirk et L. B. Sørensen de son augmentation progressive.

De toutes façons, l'aldolase dont la concentration est la même suivant les quatre portions aortiques et légèrement supérieure chez la Femme, voit son activité réduite en moyenne des 2/3 aux 3/4 dans les zones tissulaires de l'intima-media touchées par le processus athéromateux. Ce dernier est relevé macroscopiquement avec une fréquence et une intensité accrues avec l'âge.

Il en est de même pour l'artère pulmonaire où l'athérosclérose est plus tardive et plus modérée, quand l'activité aldolasique reste constamment supérieure à celle observée dans l'aorte.

J. Enselme (533) se fait l'écho de la réduction de l'activité enzymatique et anabolique observée dans l'athérosclérose expérimentale, et A. Perrin (523) cite plus récemment les résultats semblables obtenus par Sandler et Bourne sur l'aorte athéromateuse.

Par l'emploi de techniques d'étude un peu différentes, A. F. Whereat (569) rapporte le déficit énergétique de l'endartère du Lapin rendu athéroscléreux par une diète hypercholestérolée, et l'interprète sous la forme d'un besoin d'énergie accru (pour une synthèse ou un catabolisme accélérés) ou d'un défaut de couplage de la phosphorylation oxydative.

Après avoir analysé les résultats obtenus par ses prédécesseurs, Whereat confirme le travail de Di Sabato et Comolli

publié en 1957 et précise que la déficience métabolique s'avère la plus accentuée au niveau de la crosse aortique quand les portions thoracique et abdominale témoignent d'un bilan oxydatif à peu près similaire. Il ne peut toutefois se prononcer sur la chronologie de cette altération par rapport au dépôt lipidique coexistant.

Besoin énergétique accru, probablement parce que non satisfait dans les limites normales pour l'activité tissulaire, cette opinion nous ramène aux observations précédentes. D'un intérêt identique pour la pathogénie athéromateuse, la proposition d'un défaut du mécanisme de phosphorylation suscite le rapprochement avec le rôle de la pyridoxine dans ce processus, tel que nous l'avons évoqué à l'appui de l'action lipotrope attribuée à la vitamine B6.

F. M. Antonini et L. Salvini (543) citent l'influence des vitamines B, C et B6 parmi les facteurs impliqués dans la glycolyse anaérobie du tissu conjonctif, lorsqu'ils étudient les rapports de l'athérogenèse avec les altérations du métabolisme de la substance fondamentale.

D'une façon plus générale, l'interférence de l'athérosclérose et du diabète sur le métabolisme glucidique est mise en relief par toute une série d'investigateurs.

J. De Brux (519) insiste sur ce point malgré l'interprétation pathogénique différente qu'il donne de l'affection quand il n'y voit cependant que l'accélération et l'accentuation d'un processus paraphysiologique. Il écrit textuellement :

"Les troubles métaboliques des hydrates de carbone paraissent jouer un rôle beaucoup plus important.

Le diabète et surtout les états paradiabétiques mal connus où intervient probablement l'action de la cortico-surrénale, les carences en pyridoxine, en bref toutes les causes génératrices d'un accroissement des muco-protéines."

en exprimant son opinion sur les déséquilibres métaboliques portant sur les constituants plasmatiques, facteurs déclenchants, pour cet

auteur, de la précipitation de substances contenues dans le sang et dont il fait l'élément initiateur des lésions athéromateuses.

Pour mieux souligner sa pensée, De Brux compte le test de tolérance aux hydrates de carbone et le dosage des mucoprotéines plasmatiques au nombre des épreuves qu'il suggère pour dépister les sujets susceptibles de devenir des athéroscléreux.

C'est ce que réalisent E. Böhle et W. Schrade (570) lorsqu'ils découvrent une perturbation latente du métabolisme glucidique dans plus de la moitié des cas, sur les 192 athéroscléreux étudiés et réputés néanmoins non diabétiques. Les coronariens, et parmi eux les sujets atteints d'infarctus, montrent la plus forte proportion de tracés d'hyperglycémie provoquée pathologiques.

Dans une étude beaucoup plus détaillée, L. Justin-Besançon, H. Péquignot et coll. (571) ont le mérite de faire apparaître dans des résultats comparables la relation qui existe entre l'incidence des troubles glycorégulateurs et divers facteurs observés chez les 72 malades que comporte leur étude :

- pour une constatation globale de tracés pathologiques dépassant 75 % des cas (confusion minime dans la reproduction des résultats), leur fréquence est d'autant plus grande que l'atteinte artérielle est plus diffuse
- à l'inverse des auteurs précédents, le groupe des sujets atteints d'infarctus du myocarde ne constitue pas celui où l'on rencontre la plus forte proportion de tels tracés
- l'obésité s'avère déterminante dans la fréquence et l'intensité des altérations du métabolisme hydrocarboné, bien qu'elle ne soit pas un élément indispensable à leur existence
- l'âge des malades n'affecte leurs réponses à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée que dans la mesure où il témoigne d'une diffusion athéromateuse généralement progressive.

Ainsi les auteurs remettent-ils en honneur, après avoir fait le point de la question et rapporté les résultats publiés antérieurement, les perturbations du métabolisme glucidique qu'il

convient de discerner dans l'évolution de l'athérosclérose. L'identité des lésions anatomiques observées au cours de cette affection et celles de l'artérite diabétique, la superposition de l'âge moyen de leur apparition respective, et la fréquence de l'atteinte artérielle au cours du diabète, constituent un faisceau d'arguments certains pour réunir ces deux grands troubles métaboliques dans l'hypothèse énergétique de la pathogénie athéromateuse.

Nous savons combien leurs manifestations respectives s'interpénètrent, non seulement en pathologie vasculaire mais aussi dans la traduction biologique propre à chaque affection, à laquelle la pyridoxine n'est pas étrangère.

d) Dans la pathogénie athéromateuse ainsi proposée par P. Mandel et R. Fontaine, à laquelle nous nous rallions plus volontiers, ce sont les caractéristiques énergétiques du métabolisme de la paroi artérielle qui sont incriminées à l'origine de l'enchaînement - et de l'enchevêtrement - de toute une série de processus qui distinguent le phénomène physiologique de la sénescence de l'évolution athéromateuse.

A ce stade initial, la pyridoxine intervient dans le métabolisme glucidoprotidique avec autant de netteté qu'elle se manifeste au niveau du myocarde :

- coenzyme très vraisemblable de l'aldolase, le pyridoxal phosphate voit sa propre carence aggraver considérablement le déficit énergétique du tissu artériel, une déficience plus générale de l'organisme en vitamine B6 privant cet enzyme du cofacteur indispensable à son activité d'une part, et d'autre part les faibles ressources en ATP (progressivement réduites au cours de la vie) diminuant encore la fraction du pyridoxal activée par phosphorylation.
- vitamine du métabolisme des acides aminés, la pyridoxine est indispensable aux transformations des éléments constitutifs des diverses protéines tissulaires, et sa carence est donc susceptible d'entraîner une viciation plus ou moins importante de leur structure et de leur état physico-chimique. Le phénomène affecterait avec une certaine prédilection les groupes des aminoacides aromatiques et soufrés.
- accessoirement, sa participation à l'activité de la phosphorylase constitue un élément supplémentaire d'altération caren-

tielle de l'utilisation des glucides par la fibre musculaire lisse. Ce rôle prend une certaine importance dans les artères "musculaires".

Ainsi apparaît clairement la réalité d'une étiologie pyridoxino-carentielle de l'athérosclérose, expérimentalement reproduite et cliniquement supputée, sans exclure bien entendu l'éventualité d'autres causes : les athéroscléroses endocriniennes proviennent, par exemple, d'une perturbation d'origine hormonale du même métabolisme énergétique de la paroi vasculaire. Mais, des éléments diététiques mis en cause, il semble que la vitamine B6 doive être considérée comme un facteur de premier plan.

Nous ne reviendrons pas sur les multiples possibilités de carence en pyridoxine que nous avons abondamment étudiées. Contentons-nous de rappeler que, bien souvent, les expérimentations nutritionnelles sur l'animal ou les études épidémiologiques chez l'Homme laissent apparaître une telle carence au moins relative, facteur athérogène réel implicitement mis en jeu.

e) L'affirmation que nous défendons repose également sur le rôle de la pyridoxine au stade des divers processus que l'on reconnaît dans le développement de la plaque d'athérome, sans préjuger ici de leur chronologie respective.

Des mécanismes histophysiologiques et biochimiques, retenons ceux qui ont été les plus étudiés sinon les mieux élucidés :

- les facteurs hémodynamiques sont maintenant reconnus à l'origine des localisations si particulières de l'athérome, et J. De Brux (519) précise la notion de "tension hydrostatique" du sang circulant qu'il oppose à la tension élastique artérielle : l'équilibre nécessaire des forces suggère d'emblée l'accroissement des besoins énergétiques de toute zone pariétale exposée à l'augmentation locale de la tension circulatoire.

Les données anatomiques et physiologiques fournissent l'explication de telles variations dont la conséquence est la création de secteurs métaboliquement plus déficitaires que d'autres.

- l'altération de la perméabilité endothéliale est accompagnée de phénomènes de pinocytose dont les modifications sont, pour L. Fruhling et A. Batzenschlager (481), responsables de l'augmentation du potentiel de résorption cellulaire.

Il n'est pas interdit de penser qu'une telle altération procède de perturbations dans le métabolisme glucidique, protidique, lipidique ou hydroélectrolytique où l'on sait le rôle de la vitamine B6, à des degrés divers.

- toujours est-il qu'il s'ensuit une filtration anormale de certaines substances pariétales vers le torrent circulatoire, ainsi qu'en témoigne l'apparition dans le sang de polysaccharides à un taux particulièrement élevé. Leur action anti-héparinique est évoquée par P. Martino et coll. (531) dans le cadre de la "diathèse thrombophilique" propre aux athéroscléreux.

Cette action n'est pas sans rapport avec la distribution des lipoprotéines plasmatiques et tout spécialement l'augmentation du rapport β/α , dont on reconnaît volontiers le rôle athérogène par le jeu de la filtration en sens inverse plasma $\longrightarrow$ paroi au travers de l'endothélium altéré. La pyridoxine trouve ici un rôle déterminant par l'activation du "facteur clarifiant": la déficience de ce dernier répond à la carence vitaminique B6, et par conséquent l'aggravation des altérations tissulaires ou leur déclenchement, dans l'esprit de certains théoriciens.

- le rôle de la pyridoxine dans le métabolisme des lipides: incorporation de l'acétate en excès dans la molécule de cholestérol, perturbation de l'évolution biologique des acides essentiels et anomalies dans la concentration en acides gras monoinsaturés au cours de sa carence, retient l'attention dans les phénomènes secondaires responsables de la constitution pratiquement irréversible de l'athérome, et son extension progressive avec le temps.

Dépistage de l'apyridoxinose. -

1° - Pratique des tests

Rares sont les documents rapportant une étude systématique du bilan pyridoxinique de malades atteints d'athérosclérose.

M. Wachstein et S. Lobel (473) citent l'exemple d'une Femme en état d'insuffisance cardiaque décompensée, d'origine athéroscléreuse, parmi les malades présentant une perturbation spontanée du métabolisme du tryptophane, quand M. G. Wohl et coll. (460) constatent une xanthurénurie normale au test pratiqué dans un cas semblable mais sans défaillance cardiaque.

Chez 36 athéroscléreux, G. E. Boxer et coll. (86) notent un pourcentage de faibles valeurs du taux leucocytaire de pyridoxal phosphate, plus élevé que dans la population générale des Etats-Unis.

Au cours de ses études sur la carence en pyridoxine à caractère familial, A. Knapp découvre un cas de rétinopathie athéroscléreuse (171) et un sujet souffrant de claudication intermittente (455).

Enfin, d'autres auteurs, parmi lesquels P. Montenero (323), Y. Kotake et S. Tani (326), J. Lebon et coll. (327), se sont attachés à dépister les anomalies du test au tryptophane ou de la pyridoxinurie provoquée chez les diabétiques, où ils décèlent ainsi un bon pourcentage de sujets pyridoxino-carencés : plus de la moitié des cas dans la série étudiée par Lebon. Toutefois, l'existence de l'avitaminose B6 est beaucoup plus en rapport avec la gravité du diabète qu'elle ne paraît l'être avec les complications vasculaires présentées par ces malades, si ce n'est peut-être avec les gangrènes.

2° - Enquête épidémiologique

Nous voulons réunir sous ce titre les recherches individuelles et les analyses statistiques abondamment publiées sur le mode de vie et plus particulièrement l'alimentation des personnes exposées à l'athérosclérose. Nous n'en dégagerons que les points les plus instructifs.

a) Données générales

L'athérosclérose doit très vraisemblablement être considérée comme une maladie artérielle très ancienne et non une affection vasculaire actuelle : on en retrouve les lésions sur l'aorte et les artères de moyen calibre de momies égyptiennes, si les descriptions anatomopathologiques n'apparaissent qu'au XVIII^e siècle (481).

On lui reconnaît d'autre part une répartition géographique très générale, les seules différences réelles entre divers groupes ethniques portant sur la rapidité d'évolution des lésions et la fréquence des complications que la clinique extériorise : à âge égal, l'athérosclérose est plus intense dans la race blanche. W. F. Enos et coll. (518) en apportent la démonstration chez les Japonais de même âge que les soldats américains tués au cours de la guerre de Corée : les lésions sont décelées dans plus de 65 % des cas pour l'incidence des coronarites considérablement moindre (1,7 %) reconnue au Japon.

Tous les investigateurs sont d'accord pour attribuer à l'atteinte athéromateuse une évolution avec l'âge des individus : on trouve pratiquement des lésions chez tous les sujets après 20 ans, et l'athérosclérose généralisée ou prédominant dans un territoire vasculaire donné se développe avec une rapidité variable suivant les individus, leur sexe, leurs caractéristiques métaboliques propres, leur mode de vie, etc. . . . , tous facteurs largement étudiés dans les publications générales auxquelles il suffit de se reporter.

b) Estimations diététiques

L'évaluation directe de l'apport vitaminique B6 a fait l'objet d'une analyse au chapitre du métabolisme consacré aux sources de la pyridoxine alimentaire.

Les relations de la valeur de cet apport avec l'incidence de l'athérosclérose ont été suggérées, nous l'avons vu, par H. A. Schroeder (77) qui voit dans sa faiblesse la cause principale du développement pris par l'affection au sein des pays à haut standing de vie, tels les Etats-Unis d'Amérique du Nord ou la plupart des pays d'Europe occidentale. Les habitudes alimentaires des sociétés qui les composent ont pour trait essentiel une teneur en pyridoxine relativement basse, non seulement en valeur absolue mais eu égard à l'accroissement des besoins vitaminiques du fait d'une ration très généralement hypercalorique et hyperlipidique.

H. M. Sinclair (371) retient, entre autres exemples, celui du pain qui n'hérite à la consommation que d'une faible partie de la richesse du Blé initial en pyridoxine et acides gras essentiels.

Pour illustrer ces relations de cause à effet développées tout particulièrement par les auteurs anglo-saxons, cédon à la tentation de rapprocher les résultats nécropsiques obtenus par W. F. Enos et coll. (517, 518) des études sur la teneur en vitamine B6 de la diète habituellement consommée par les combattants de la guerre de Corée :

- l'athérosclérose coronarienne apparaît chez les soldats américains avec une fréquence et une intensité toutes particulières, les altérations présentes sur les vaisseaux des 3/4 d'entre eux allant de l'épaississement "fibreux" sans rétrécissement notable de la lumière jusqu'à l'occlusion complète d'une ou plusieurs branches principales dans 3 % des cas.

Les soldats coréens, du moins jugé au travers du seul exemple d'un prisonnier de guerre que les auteurs reproduisent en document anatomopathologique, ne présenteraient ni l'incidence ni l'importance de telles altérations de l'intima.

Qui plus est, les vaisseaux de Japonais étudiés comparativement n'offrent jamais de rétrécissement de la lumière de plus de 50 %, quand la teneur des plaques en lipides est nettement plus faible.

- or les publications nutritionnelles nous apprennent que l'alimentation du Coréen autochtone lui fournit 5 mg de pyridoxine par jour (572) alors que les rations de l'armée américaine s'avèrent déficientes, surtout dans des conditions de stockage défectueuses (124, 411, 412), et pour des besoins individuels jusque là moins bien satisfaits dans la vie civile : de 1 à environ 2,5 mg par jour (123, 435).

L'appréciation indirecte d'une carence relative en pyridoxine découle de l'étude des facteurs, diététiques en premier lieu, qui augmentent les besoins vitaminiques B6 : nous avons souligné avec insistance le rôle du déséquilibre de la ration en ses nutriments.

Les enquêtes, menées jusqu'à présent par la majorité des auteurs dans l'optique d'une prédominance du rôle athérogène des lipides, n'ont pas éclairci le problème autant qu'on l'eût souhaité. A. Jouve et J. Torresani (499) résument la diversité, voire le désaccord des constatations faites quand M. Payet et coll. (500) précisent les coïncidences qui se font jour entre Sénégalais, Bantous, Marocains et populations des pays sous-développés d'une part, Européens et Américains du Nord, de l'autre : on retrouve la notion d'une surcharge lipidique, cependant carencée en acides essentiels, à l'origine de la plus grande fréquence des thromboses coronariennes et cérébrales chez ces derniers.

R. E. Olson attire l'attention sur l'interprétation délicate des enquêtes effectuées dans la province du Cap où la coexistence de Bantous, d'individus de couleur et de Blancs a donné lieu par ailleurs à d'instructives observations : l'incidence de l'hypercholestérolémie et des affections coronariennes croît avec la proportion d'acide linoléique dans la ration consommée, exprimée en pourcentage des calories totales. Appliquant ce raisonnement à la population américaine, l'auteur obtient la confirmation de cette relation avec les 4 % d'acide linoléique en valeur calorique, comparés à 1,1 %, 1,8 % et 1,9 % des trois groupes ethniques ci-dessus (209).

La critique du rôle attribué à la carence en acides gras essentiels est éludée par d'autres auteurs qui retiennent au contraire le déséquilibre protido-glucidique comme facteur athérogène : ainsi G. Delanoë et coll. (573) qui se livrent à quelques réflexions sur l'athérosclérose africaine. Son incidence non négligeable trouverait une explication dans le contexte hypoprotidique et hyperglucidique des habitudes alimentaires locales.

Dans les conclusions diététiques qu'il formule, J. Cottet (183) souligne la nécessité d'un régime équilibré en protéines animales et d'une consommation modérée d'hydrates de carbone, à côté des problèmes posés par le choix et la quantité des graisses à admettre dans la ration quotidienne.

En conclusion, le dépistage de l'apyridoxinose demande encore beaucoup d'efforts et de recherches systématiques pour constituer l'affirmation d'une étiologie de l'athérosclérose dont nous avons réuni tous les éléments qui la rendent vraisemblable.

Penser à la déficience en vitamine B6 est déjà l'approche du problème et devrait servir désormais d'hypothèse de travail.

Applications cliniques. -

Un certain nombre d'essais thérapeutiques ont été tentés, mais trop souvent dans des conditions qui n'ont rien de commun avec le traitement d'une affection au long cours.

Qui plus est, la timidité des expérimentateurs se double très généralement de la recherche d'un effet bénéfique sur un syndrome humoral dont on sait qu'il est bien illusoire de s'y fier pour juger de l'atteinte athéromateuse, de son stade évolutif, de la survenue de ses complications, de ses possibilités de latence sinon de régression.

1° - Emploi de la pyridoxine seule

Instruits de leurs succès chez des individus polycarencés, T.D. Spies et coll. (574) appliquent la pyridoxinothérapie à 8 cas de "Parkinson artérioscléreux" sans obtenir de résultat significatif sur le syndrome neuromusculaire affectant ces malades.

Plus précise est l'expérimentation conduite par des auteurs russes sur l'intérêt de la pyridoxine dans la normalisation des constantes humorales initialement perturbées chez les athéroscléreux :

- S. D. Sheikh-Ali (245) obtient une baisse de la cholestérolémie par l'administration intraveineuse de pyridoxine à raison de 50 à 200 mg par jour pendant 15 à 20 jours.

L'expérience prouve toutefois que si la chute est maxima 2 h après l'injection, elle n'est que de courte durée et suivie d'un retour à la valeur initiale. L'auteur n'en indique pas le délai après l'arrêt du traitement ainsi institué.

- P. E. Lukomsky (575) compare à plusieurs agents thérapeutiques lipotropes l'action de la pyridoxine qui se traduit par :

- la baisse du taux sanguin du cholestérol d'environ 20 %
- l'élévation plus marquée de celui des phospholipides
- la réduction plus discrète de la β lipoprotéïnémie

chez la plupart des coronariens suivis pendant 10 à 20 jours.

L'effet est grossièrement plus net que la dose utilisée est plus élevée (maximum administré : 100 mg) et s'accompagne d'une légère augmentation de la fraction albuminique des protides totaux dont la valeur reste inchangée. Toutefois les résultats ne diffèrent sensiblement pas de ceux obtenus avec les autres produits pour lesquels Lukomsky reconnaît en bloc les propriétés lipotropes.

Il y a lieu de relever la confusion de référence bibliographique faite par D. B. Coursin (72) lorsqu'il cite Pashkov aux lieu et place de l'auteur ci-dessus.

Des explorations semblables sont rapportées chez des sujets diabétiques dans le but de confirmer l'intérêt de la pyridoxinothérapie des complications vasculaires qu'ils présentent :

- M. Aoyama (379) administre la pyridoxine à la dose de 20 mg ou directement le pyridoxal phosphate à mi-dose, dont il note la plus grande efficacité pour :
 - abaisser la cholestérolémie et la β lipoprotéïnémie
 - accroître l'activité du "facteur clarifiant"

tandis que s'élève un peu le rapport A/G des protides sanguins.

Il confirme le caractère transitoire de ces améliorations après l'arrêt du traitement, comme le notent de leur côté K. Yamada et coll. (381) en expérimentant sur le Lapin athéroscléreux.

- Nous attendons les résultats annoncés par J. Lebon et coll. (327) dans leur essai thérapeutique exécuté sur 144 malades dont plus de la moitié se sont avérés carencés en pyridoxine.

Ils seront d'autant plus intéressants qu'ils portent également sur l'équilibration même du diabète. Soulignons dès à présent que les doses de vitamine B6 atteignent jusqu'à 1 g par jour en utilisant toutes les voies d'administration.

2° - Thérapeutique mixte

Ici, le rôle de la pyridoxine est relégué à celui d'un adjuvant secondaire dont il est le plus souvent difficile de juger de la valeur.

M. G. Goldner et L. E. Vallan (576) affirment que l'adjonction de 0,5 mg de pyridoxine aux 330 mg d'acide nicotinique contenus dans les tablettes qu'ils administrent à 53 malades pendant un temps assez long, en potentialise l'effet hypocholestérolémiant ? Ils concluent à l'efficacité d'une dose quotidienne d'acide nicotinique de 2 à 3 g quand la pyridoxine n'entre en ligne de compte que pour 2 à 3 mg (erreur d'unité dans leur résumé).*P. 199

Que penser de la part de responsabilité de la vitamine B6 incorporée à des préparations pharmaceutiques polyvalentes ou associée à des traitements tels que ceux comportant : acides gras essentiels, vitamines A et E, voire sitostérol (494, 577-586)? Ainsi :

- Pyridoxine et acide linoléique sont associés par L. W. Kinsell et coll. (577), H. Kleinsorge et A. Zielke (494), L. Abitbol et coll. (578), sur la foi du rôle attribué à la vitamine B6 dans le métabolisme des acides gras poly-éthéniques.

A la dose de 100 mg par jour, son effet paraît insignifiant en regard de celui de la diète lipidique appliquée à un Homme de 27 ans présentant dans ses antécédents infarctus du myocarde et hypercholestérolémie familiale (577). Seul l'examen des graphiques publiés peut faire suspecter une action favorable sur les taux du cholestérol total et du cholestérol libre en assurant le maintien de la baisse obtenue par l'acide linoléique, tandis que sont observées avec la même discrétion la hausse de l'indice d'iode des graisses fécales, la baisse de l'excrétion urinaire des α aminoacides et des 17. hydroxystéroïdes.

Ailleurs, l'association administrée de quelques jours à 2 mois permet la normalisation des valeurs initialement excessives de la cholestérolémie quand ses taux normaux ne sont pas influencés ; mais le bénéfice reste passager si le traitement est interrompu. L'intérêt de la pyridoxine semble ressortir du fait qu'une association superposable, mais d'où elle est exclue, n'exerce aucun effet malgré son administration pendant 70 jours (494).

L. E. Meltzer et coll. (579) rendent impossible toute opinion en mélangeant 1 mg de pyridoxine à 20 mg de vitamine E, 300 mg de sitostérol et 9,8 g d'huile de safran.

- L'association multivitaminée A,E,B6 a la faveur d'auteurs de langue allemande (580-583) qui l'utilisent sous la forme de dragées contenant de 30 à 40 mg de pyridoxine, à raison de 2 à 6 par jour pendant plusieurs semaines à plusieurs mois.

Les résultats, basés sur l'étude de critères cliniques objectifs ou subjectifs et biologiques, sont variables avec les auteurs et généralement d'une ampleur discutable : les troubles circulatoires périphériques seraient les plus favorablement influencés pour E. Szirmai et G. Ruecker (580) qui retiennent avant tout le soulagement des douleurs dont souffrent leurs malades.

G. Schettler et coll. (581) constatent à peu près autant d'améliorations que par l'emploi de placebos ou d'une combinaison vitaminique A-E plus restreinte, et l'absence de tout effet significatif sur le syndrome lipidique sanguin où est également incluse la glycoprotéïnémie. Signalons que la présentation de leurs résultats soulève les protestations de E. V. Shute (582).

H. Hammerl et O. Pichler (583) trouvent cependant une amélioration du syndrome biochimique après 6 semaines de traitement ; elle reste néanmoins minime et d'interprétation douteuse quand on se rappelle l'amplitude des variations spontanées de la cholestérolémie.

L. De Gennes et coll. (584) mettent un terme aux espoirs suscités par ces travaux lorsqu'ils étudient l'action des huiles alimentaires sur l'équilibre lipidoprotidique chez 28 athéroscléreux. Faisant le point du problème diététique dans la prophylaxie et le traitement de l'athéromatose, les auteurs se font volontiers l'écho d'un scepticisme que soulignent les références qu'ils empruntent à Mann :

"L'évidence ne justifie ni les diètes très pauvres en graisse, ni les diètes très pauvres en cholestérol, ni l'addition de substances lipotropes, ni l'usage de supplément de vitamine B6, ni l'addition à la diète des acides gras essentiels"

ou à Larrick dont ils résument ainsi l'opinion :

"L'adjonction de mélanges d'acides polyinsaturés à la vitamine B6 a un effet nul".

ou encore qu'ils évoquent à propos des rôles respectifs de la pyridoxine et de la vitamine E :

"Il n'est pourtant nullement prouvé qu'une surcharge à doses pharmacodynamiques de l'une ou l'autre de ces vitamines ait un effet thérapeutique réel ..."

Nous ne terminerons pas cette revue des publications glanées dans la littérature médicale sans attirer l'attention sur l'hypothèse métabolique et enzymatique qui sert de justificatif à S. Chella (585) puis G. Starace et A. Noferi (586) pour traiter avec un certain succès l'insuffisance circulatoire de leurs séries respectives de malades :

- si les critères cliniques et l'ECG mettent en évidence l'action pharmacologique propre à la théophylline utilisée, du moins est-il permis de songer à l'effet métabolique du complexe vitamino-enzymatique associé, devant la réduction de posologie des digitaliques auxquels les sujets étaient soumis avant l'épreuve (585).

A cet égard, nous retrouvons l'intérêt de l'usage de la pyridoxine pour améliorer le métabolisme myocardique, avec traduction clinique et électrique.

- par contre, le même complexe vitaminique reste sans effet en l'absence d'agent vasodilatateur, du moins sur le tracé photopléthysmographique relevé au niveau des membres de malades porteurs d'artériopathies fonctionnelles ou organiques (586).

Pour ces auteurs italiens, le complexe utilisé contient les formes coenzymatiques actives des vitamines B1, B2, PP et le pyridoxal phosphate à la dose de 3 mg par ampoule intramusculaire, 1 à 3 pro die pendant en moyenne 10 à 30 jours.

Les essais thérapeutiques dont nous venons de faire l'analyse ne permettent pas d'isoler l'action bénéfique que l'on serait en droit d'attendre de l'administration de pyridoxine à des malades athéroscléreux.

Trois arguments peuvent expliquer cette défaillance :

- l'absence de dépistage précis de l'apyridoxinose chez de tels malades et la difficulté de suivre l'évolution d'un traitement qui s'adresse avant tout à la paroi artérielle
- l'impossibilité pratique de justifier l'emploi de la vitamine B₆ à l'exclusion de toute autre médication
- et surtout le caractère évolutif des lésions athéromateuses dont il paraît illusoire d'attendre une régression après qu'elles soient constituées, organisées et fixées.

C'est la raison pour laquelle on se contente habituellement de recommander l'usage de la pyridoxine dans la prophylaxie de l'athérosclérose et son association aux moyens classiques de traitement de ses complications cliniques. Les publications abondent sur les règles hygiéno-diététiques préconisées dans ce domaine.

L'épreuve thérapeutique effective manque au tableau du rôle athéroprotecteur de la pyridoxine.

* M. Wahl (629) utilise un mélange en proportions inversées : 2,50 g de pyridoxine pour 200 mg d'acide nicotinique par jour et per os.

Expérimentant sur 10 athéroscléreux de 60 à 83 ans pendant une durée qui n'est d'ailleurs pas suffisamment précisée, il n'obtient pas de potentialisation plus évidente, si ce n'est une meilleure tolérance de la niacine d'une part, une baisse sensible de l'hyper- β lipoprotéïnémie d'autre part, résultats notés dès la 1^{ère} semaine. Il s'y associe une hausse de la protidémie.

L'auteur qualifie de résultat assez bon l'élimination d'une escarre cutanée au niveau de la gangrène superficielle du gros orteil chez un artéritique de 83 ans, et l'amélioration de son périmètre de marche initialement quasi nul, après 15 jours de

traitement par ces deux vitamines "stimulo-métaboliques" (2 g de pyridoxine et 160 mg d'acide nicotinique pro die).

Mais leur disproportion suffit-elle à créditer la vitamine B6 d'une action spécifique comme nous la verrons observée, au chapitre suivant, dans le cas d'une artérite digitale ou d'une maladie de Raynaud ?

ARTERES PERIPHERIQUES DES MEMBRES

Ce territoire vasculaire offre la particularité d'être l'objet d'atteintes souvent complexes où l'athéromatose n'est pas la seule étiologie des artériopathies que l'on distingue suivant divers types.

Nous considérerons ici les deux grandes catégories de manifestations justiciables de la pyridoxinothérapie.

Artériopathies fonctionnelles.

1° - Acrodynie infantile

Il n'est pas exagéré d'écrire que G. Frontali a donné le signal de départ pour l'emploi de la pyridoxine dans les manifestations vasculaires au niveau des membres : le succès qu'il obtient par la vitaminothérapie B6 à 10, 50, 100 et 500 mg, et les bilans d'examen capillaroscopique qu'il publie en 1946 constituent les premiers éléments d'appréciation des effets de cette thérapeutique (398).

Certes, il s'agit dans ce cas d'une altération fonctionnelle de la vasomotricité normale des capillaires artériels et veineux dont la répercussion clinique est l'apparition de cyanose et la constitution d'un œdème digital avec son cortège de signes pseudo-inflammatoires, douloureux et trophiques.

Nous sommes donc assez loin du problème biochimique de l'athérosclérose dont nous venons de débattre les éléments constitutifs. Toutefois, Frontali conclut à l'intervention dans le métabolisme cellulaire, soit par l'intermédiaire du système nerveux végétatif ou directement au niveau de l'endothélium vasculaire, d'un facteur vitaminique B dont la nature s'avère être essentiellement pyridoxinique.

La vraisemblance de la carence en pyridoxine a permis à des auteurs plus récents de confirmer l'effet bénéfique du traitement dans d'autres cas similaires - nous les avons rapportés - et de l'étendre à d'autres manifestations.

2° - Maladie de Raynaud

C'est ainsi que J. R. d'Eshougues et ses collaborateurs (587) publient en 1960 deux observations de maladie de Raynaud avec insuffisance artérielle digitale, après avoir relaté le succès de la pyridoxinothérapie dans le cas d'une artérite digitale (404).

Ces observations se rapportent à l'aboutissement d'une authentique maladie de Raynaud chez deux malades qui ont toutes les fois atteint l'âge de l'athérosclérose, remarque judicieuse renforçant l'intérêt qu'il convient d'accorder aux constatations faites par les auteurs :

- évocation d'un syndrome "acrodynique" devant l'allure pseudo-inflammatoire des lésions et les nécroses liées à l'insuffisance des artères digitales, et l'association d'un tableau de signes généraux faits d'algies marquées et d'insomnie
- confirmation de l'atteinte vasculaire par l'artériographie
- dépistage d'une carence en pyridoxine aux tests biologiques
- guérison spectaculaire par la seule pyridoxinothérapie
- anamnèse d'une maladie de Raynaud invétérée et survenue de complications ischémiques à un âge où les accidents aigus de l'athérosclérose se manifestent volontiers.

Il s'agit de deux Femmes âgées respectivement de 57 et 79 ans, entrées dans la maladie à l'adolescence, qui présentent le tableau d'une atteinte intense, permanente, diffuse aux 4 extrémités dans le second cas. La pyridoxine est administrée par voie intramusculaire à raison de 1 g par jour dans ce dernier cas, et même matin et soir dans le premier cas : dès le 2^{ème} ou 3^{ème} jour, analgésiques et somnifères sont supprimés tandis que disparaissent totalement les douleurs en moins de 8 jours et que s'améliore rapidement l'état général.

La première malade quitte l'hôpital après un mois de traitement qui est poursuivi 4 mois à domicile avec une dose d'entretien quotidienne de 1 g per os, 10 à 15 jours par mois ; et la seconde sort au bout d'un mois et demi avec un traitement ambulatoire de 250 mg de pyridoxine orale, 10 jours par mois, après qu'on eût assisté à la chute indolore d'une escarre au niveau des orteils et vérifié la normalisation du test au tryptophane initialement très perturbé.

Les auteurs ne mentionnent pas de bilan humoral dont il eût été intéressant de suivre l'évolution éventuelle parallèlement à l'amélioration clinique.

Rappelons l'échec de la thérapeutique vitamino-vasodilatatrice complexe à laquelle G. Starace et A. Noferi (586) soumettent 9 malades atteints d'artériopathies fonctionnelles comprenant :

- 1 cas de maladie de Raynaud
- 7 cas de syndrome de Raynaud et 1 d'acrocyanose où l'on relève cependant une amélioration des tracés pléthysmographiques, mais une trop discrète rémission des signes subjectifs.

On est tenté d'y voir l'explication dans le trop faible dosage des vitamines administrées, de l'ordre de quelques milligrammes ?

artériopathies organiques. -

1° - Artérite digitale

L'observation par J. R. d'Eshougues et coll. (404) d'une artérite digitale, dont les manifestations surviennent de façon aiguë chez une athéroscléreuse âgée de 59 ans, pose le problème de la relation de l'athérosclérose avec la carence en pyridoxine.

La séméiologie clinique du syndrome ischémique aigu frappant au premier chef médus et annulaire gauches, la conservation du pouls radial sont les éléments du diagnostic que l'artériographie est venue confirmer. Comme dans les cas précédents, douleurs violentes et insomnie sont les traits marquants de l'altération de l'état général, parallèlement à l'évolution locale vers la nécrose pulpaire : c'est encore l'évocation d'un syndrome "acro-dynique" qui oriente vers la carence en vitamine B6, après l'échec de la thérapeutique vasodilatatrice isolée.

Cette carence est en effet formellement établie par la positivité des 3 épreuves conjuguées : test au tryptophane, épreuve de pyridoxinurie provoquée, contrôle électrophorétique de la pyridoxinurie spontanée autant que provoquée. Dissipant les critiques que nous avons eu l'occasion de formuler à l'encontre de leur interprétation, ces épreuves sont confirmées dans le cas présent par le test thérapeutique :

- l'administration de pyridoxine à fortes doses (1 g par jour, moitié IV et moitié IM) fait disparaître, dans des délais comparables à ceux que nous avons vus pour les cas de maladie de Raynaud, les signes cliniques subjectifs et objectifs avec les stigmates biologiques de l'apyridoxinose.
- on doit à l'arrêt du traitement la reconstitution progressive de ces derniers avant toute nouvelle altération de l'état clinique
- une deuxième cure de pyridoxine normalise les tests.

De son côté, l'athérosclérose est mise en évidence par l'anamnèse d'un épisode précordialgique d'effort et d'une fatigabilité croissante à la marche depuis 3 ans, mais davantage par l'exploration oscillométrique des membres, l'altération du fond d'oeil avec atteinte vasculaire cérébrale diffuse à l'EEG, et peut-être l'existence d'une néphropathie albuminurique et azotémique si du moins le cœur se révèle indemne et la tension artérielle normale. En l'absence de tout signe de diabète ou de syphilis, les données humorales ne mentionnent qu'une certaine dysprotidémie avec un rapport A/G évoluant de 0,51 à 1,08 au cours de l'hospitalisation.

Dans la discussion de cette observation, les auteurs écrivent : "Jamais nous n'avons vu un médicament agir aussi nettement et aussi promptement sur les symptômes fonctionnels d'un artéritique (douleurs, œdème et troubles vasomoteurs périnécrotiques)."

A cet égard, nous nous retrouvons dans le cas des artériopathies fonctionnelles précédentes quand on aura ajouté que l'indice oscillométrique a été relativement peu influencé par le traitement, malgré l'appoint d'un sympatholytique. Aussi est-on en droit de se demander dans quelle mesure on ne se trouve pas en présence d'une manifestation d'étiologie X... survenant chez une athéroscléreuse, à la faveur d'une carence en pyridoxine récemment surajoutée :

- on sait la rareté de cette localisation au cours de l'athérosclérose
- parallèlement, n'oublions pas qu'il s'agissait d'une Femme musulmane et que A. C. Lacroix et coll. (431) ont rapporté à une probable carence pyridoxinique les myoœdèmes observés sur des sujets du même groupe ethnique, où l'incidence des complications de l'athérosclérose est connue pour être relativement très faible.

- le cas d'une autre malade âgée de 42 ans et souffrant de sclérodémie généralisée avec les signes d'une sclérodactylie accentuée d'où était exclu tout phénomène douloureux (587), montre combien le problème ainsi posé ne peut trouver de solution univoque :

Un mois de pyridoxinothérapie n'eut aucun effet sur l'insuffisance artérielle digitale incontestable de la malade, alors que disparaissaient les stigmates biologiques de la carence en vitamine B6.

2° - Artérite chronique oblitérante

Les mêmes auteurs (587) se sont livrés à un essai de traitement dont ils exposent ainsi le résultat :

"Nous nous gardons toutefois de généraliser et de prétendre que tous les athéroscléreux, tous les insuffisants artériels (avec ou sans manifestations digitales) peuvent et doivent bénéficier d'une telle médication. Chez un Homme de 50 ans, dont l'artérite chronique oblitérante avait nécessité une sympathectomie lombaire bilatérale, puis une amputation de jambe, et qui présentait des lésions de nécrose distale, l'épreuve au tryptophane était normale et la pyridoxine ne fut d'aucun secours sur les phénomènes douloureux."

Parmi les auteurs cités au chapitre précédent, certains rapportent les résultats favorables qu'ils ont obtenus dans ce domaine :

- les troubles circulatoires périphériques des membres figurent parmi les plus souvent améliorées des manifestations athéromateuses présentées par 36 malades, l'effet de la vitaminothérapie associée A-E-B6 débutant après un délai de 6 à 22 jours et se traduisant par :
 - le soulagement des douleurs et autres symptômes subjectifs
 - l'augmentation du périmètre de marche
 - l'amélioration plus minime de l'indice oscillométrique et l'accroissement de l'amplitude contractile des muscles du mollet, dans les cas les plus favorables (580).

- la claudication intermittente sert de critère pour l'étude d'un groupe de malades un peu plus important et soumis à la même thérapeutique (581) :
 - le pourcentage d'amélioration subjective reste le plus élevé, comparé aux groupes suivis pour leurs symptômes angineux ou cérébraux
 - le périmètre de marche et l'indice oscillométrique ne sont toutefois pas accrus dans un nombre de cas appréciable, où d'ailleurs l'addition de pyridoxine aux vitamines A et E ne semble pas bénéfique.
- enfin la médication enzymo-dilatatrice appliquée à 9 sujets de 49 à 82 ans (586) produit une amélioration des troubles subjectifs nette et rapide en 10 à 20 jours de traitement, quand la réponse pléthysmographique est beaucoup moins évidente et de toutes façons insensible à l'enzymothérapie seule.

Bien que ces trois observations ne permettent pas d'isoler l'action de la pyridoxine, son rôle peut être aisément supputé à la faveur des résultats obtenus de leur côté par J. R. d'Eshougues et coll. (404, 587) : au moins dans les cas favorables, l'administration de vitamine B6 est suivie d'une rémission des signes fonctionnels, subjectifs principalement, qui constitue en définitive le grand problème de ces malades. M. Wahl conclut dans le même sens (629).

Nous en voulons pour preuve la communication personnelle dont nous a fait l'honneur un praticien parisien expérimenté dans cette discipline : estimant que la névrite est le facteur déterminant des troubles des artéritiques, ce médecin traite, avec des résultats semble-t-il intéressants, ses malades atteints d'artérite chronique oblitérante des membres inférieurs par la balnéothérapie (chaleur, lumière) complétée d'une médication antinévritique (pyridoxine et thiamine associées ou alternées).

Avant d'apporter notre modeste contribution personnelle à la suite de ces publications, nous pensons utile de rappeler que le syndrome "artérite des membres", dans sa forme oblitérante, ne répond à l'athérosclérose que pour une certaine part des lésions particulièrement complexes et intriquées qui en sont le fondement anatomopathologique (481).

E. Housset (588) le souligne quand il réclame l'exploration artériographique à l'appui du diagnostic d'artérite et met en relief la défaillance du bilan biologique d'athéromatose pour résoudre le problème des différentes formes cliniques.

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

- Notes préliminaires
- Observations
- Discussion

NOTES PRELIMINAIRES

Les malades que nous avons suivies ont été choisies dans le recrutement d'un service hospitalier de médecine générale.

Dans le cadre de notre présente étude, nous avons porté notre attention sur le cas de 4 Femmes âgées de 67 à 76 ans, souffrant avec une intensité et une symptomatologie variables d'artérite chronique oblitérante des membres, le plus habituellement localisée aux membres inférieurs, et offrant l'anamnèse de manifestations typiques d'athérosclérose évoluant depuis un certain nombre d'années.

Ces 4 cas ont été étudiés suivant les méthodes d'exploration dont nous permettait de disposer l'activité normale du service.

L'examen clinique a été complété de l'exploration oscillométrique à l'appareil de Pachon quand les vérifications courantes de la pression artérielle étaient effectuées à l'aide du tensiophone de Vaquez-Laubry. Les observations faites à l'ophtalmoscope et l'ECG ont été collectées parallèlement.

L'examen biologique a comporté, outre les informations recueillies sur les taux sanguins d'urée, d'acide urique, de glucose, de protides et l'exploration fonctionnelle hépatique et rénale, l'étude du bilan protidolipidique de nos malades :

- cholestérol total : extraction selon Paget, coloration de Lieberman.
Valeurs normales : 1,5 à 2,2 g/l
- cholestérol estérifié : suivant la technique de Caminade.
Valeurs normales : 1 à 1,4 g/l
- lipides totaux : extraction selon Delsal.
Valeurs normales : 4 à 8 g/l

- phospholipides : suivant la technique utilisée au laboratoire de Chimie de l'hôpital de Notre-Dame du Perpétuel Secours, à l'acide trichloracétique et réactif molybdique.
Valeurs normales : 1,5 à 2 g/l
- Kunkel-phénol : selon Kunkel.
Valeurs normales : moins de 40 degrés Vernes
- test de Burstein : selon M. Burstein et J. Samaille (589) et J. Badin et F. Schmitt (590).
Valeurs normales : 20 à 40 degrés Vernes
- lipidogramme : selon M. Girard, Mme J. Dechosal et F. Rousselet (591).
Valeurs normales du rapport β/α : moins de 2,5
- protidogramme : selon les mêmes auteurs.
- mucoprotéines : suivant la technique de Winzler modifiée, à la caséine et réactif du biuret (592).
Valeurs normales : 48 à 75 mg pour 100 ml de sérum chez l'Homme, 40 à 70 mg chez la Femme.

L'épreuve thérapeutique a été conduite pendant une durée d'au moins 1 mois avec des doses quotidiennes de 1 g à 2 g de pyridoxine administrée par :

- voie parentérale, intra artérielle, intraveineuse ou intramusculaire : ampoules de 5 ml contenant 250 mg de chlorhydrate de pyridoxol **
- voie orale : comprimés de dosage identique.

Ses résultats ont été enregistrés au cours du séjour hospitalier des malades qui s'est échelonné de Novembre 1960 à Avril 1961, et, dans un cas, après un traitement ambulatoire supplémentaire.

* Jean Richard, chef de laboratoire, à qui nous adressons nos plus vifs remerciements pour la cordiale collaboration de son équipe.

** commercialisé par les Laboratoires SPECIA sous le nom de Bécilan.

OBSERVATIONS

Observation n° I. -

Mlle G. M... , âgée de 67 ans, est adressée dans le service le 26. XI. 1960 pour un syndrome d'ischémie du membre inférieur gauche, qui aurait été accompagné récemment d'une hémiparésie gauche.

1° - Histoire de la maladie

Alors que la malade franchit le cap de la ménopause en 1943, découverte d'une hypertension artérielle et constitution progressive d'un phénomène de claudication intermittente bilatérale des membres inférieurs, puis signes discrets d'HVG à l'électrocardiogramme accompagnés d'un fond d'œil légèrement altéré.

Apparition brusque en 1959 d'un syndrome d'ischémie aiguë du membre inférieur droit, régressif en quelques jours, pour lequel on évoque la probabilité d'une thrombose compliquant l'évolution athéroscléreuse.

C'est de cet épisode que date l'histoire actuelle de la maladie :

- aggravation de l'artérite bilatérale jusque là relativement bien tolérée, malgré les thérapeutiques poursuivies qui restent sans effet sur la valeur à peu près nulle de l'indice oscillométrique des 2 côtés, en dépit d'une rémission transitoire de certains troubles fonctionnels.
- HVG doublée d'une arythmie complète
- TA : 21-12, stabilisée à 18-10 quelques mois avant l'entrée dans le service.
- depuis 1 an, crampes douloureuses à la face postérieure de la cuisse et de la jambe gauches avec refroidissement du

pied, dont l'accentuation progressive depuis octobre 1960 amène l'hospitalisation de Mlle G. M... après la prescription de dolosal.

Outre la notion d'une bronchite chronique, les antécédents se limitent à cette atteinte cardiovasculaire pour laquelle la malade est soumise à un traitement digitalique discontinu, hypotenseur, vasodilatateur le plus souvent per os, hydroclimatique, et lipotrope héparinique précédant son entrée. Quant au régime hyposodé et hypocholestérolémiant, il semble bien n'avoir été suivi que d'assez loin ; il existerait néanmoins une perte de poids depuis 1 an, laissant à la malade un poids de 59 kg à l'entrée.

2° - Examen à l'entrée

Nous nous trouvons en présence d'une Femme de 67 ans, apyrétique, dont l'état général est altéré par la douleur et l'insomnie, et qui présente une impotence marquée des membres inférieurs traduction actuelle de la poussée d'artérite chronique oblitérante bilatérale dont elle souffre depuis une quinzaine d'années.

Les troubles subjectifs décrits à gauche sont à peu près permanents, accentués la nuit et atténués par des bains chauds : crampe du mollet, talalgie, douleur lancinante irradiant du gros orteil au cou de pied, sensation de glaçons dans tout le pied, complétés depuis 15 jours de lombalgie basse.

L'examen physique révèle au niveau des membres inférieurs :

- une coloration de la peau normale des 2 côtés, à l'exception d'une large zone de capillarite pétéchiale couvrant le 1/3 inférieur de la jambe et le cou de pied gauches, de quelques ecchymoses et de l'érythrose pulpaire du gros orteil du même côté
- l'absence d'ulcérations
- une température cutanée sensiblement plus basse à droite
- une douleur particulièrement vive à gauche, à la palpation de la jambe et du pied, à la pression du gros orteil

- l'insuffisance artérielle bilatérale à la prise du pouls (fémoral droit seul perçu et encore faiblement), à l'épreuve d'élévation et de déclivité (plus perturbée à gauche), à l'exploration oscillométrique (indice nul pour des valeurs humérales de 3 à D et 2,5 à G)
- l'absence d'atteinte musculaire et de troubles de la sensibilité et des réflexes ostéo-tendineux
- un réflexe cutané plantaire normal à D, indifférent à G.

L'exploration cardiovasculaire met en évidence :

- une arythmie complète à l'auscultation cardiaque et à l'examen électrique, qui apporte de plus la notion de signes d'ischémie sous-endocardique antéro-latérale ; l'image radiologique est augmentée de volume
- une TA à 20 - 10, un pouls à 80
- un fond d'œil sensiblement normal
- un signe du lacet positif
- enfin l'existence de calcifications discrètes objectivées à la radio des membres inférieurs, et dispersées sur le trajet moyen des fémorales des 2 côtés ; les os du pied sont le siège d'une ostéoporose diffuse, plus accentuée à droite.

L'examen des autres appareils est normal, si ce n'est la présence de quelques râles sous-crépitaux à la base droite sans traduction radiologique ; on note un xanthélasma.

L'exploration biologique apporte les informations suivantes où sont indiqués successivement les résultats des examens pratiqués avant et après traitement d'un mois dans le service :

	29. XI. 60	29. XII. 60
- urée sanguine g ‰	0,45 puis 0,58	0,35
- uricémie mg ‰	56 après 10 j.	-
- glycémie g ‰	1,16	1,26
- protides totaux g ‰	70	72
A/G	0,59	1,48
électrophorèse	hyper α_2 à 12,5 %	-
- mucoprotéines mg %	90	80
- cholestérol total g ‰	2,53	2,44
" estérifié "	1,62	-
E/T	0,64	-
- phospholipides g ‰	1,70	-
C/P	1,48	-
- lipides totaux g ‰	8,60	10,80
- Kunkel-phénol °V	46	36
- test de Burstein °V	20	-
- β/α	2,22	4,26

On note par ailleurs une sédimentation accélérée (30 mm et 59 mm à la 2^{ème} heure), des épreuves hépatiques à peine perturbées (Mac Lagan 6°V, Kunkel-zinc 32°V et Hanger +), une sérologie spécifique négative, un taux de prothrombine de 94 % avec isocoagulabilité au test de tolérance à l'héparine, une numération formule sanguine où apparaît une légère leucocytose à 12.600 avec 63 % de polynucléaires.

On ne trouvera ni albumine ni sucre dans les urines ; toutefois, la recherche d'un état paradiabétique n'a pas été effectuée et la glycémie enregistrée depuis 1 an 1/2 a peu varié (1,12 puis 1,08 g).

3° - Evolution

Disons tout de suite que la personnalité de cette malade, son absence de coopération, n'ont pas permis durant son séjour hospitalier d'apprécier à leur juste valeur les signes fonctionnels dont la clinique a cherché à saisir l'évolution.

Après 4 jours passés à supprimer dolosal (dès le 1^{er} jour), vasodilatateurs et barbituriques, à substituer au somnifère habituel un hypnogène d'induction non barbiturique qui sera d'ailleurs donné jusqu'à la fin du séjour, nous instituons un traitement par la pyridoxine à raison de 1 g par jour, administrée moitié IV et moitié IM.

Notons, pour ne plus y revenir, que la tension artérielle restera stabilisée aux environs de 18-10, le traitement digitalique d'entretien (V gouttes 3 fois par semaine) sera repris le 6 décembre et le poids de la malade ne subira pas de changement malgré l'absence de restrictions diététiques particulières.

Il semble se dessiner à la fin de la première semaine de traitement - et aux dires de la malade - une accalmie sensible des douleurs spontanées qui permet le lever alors que l'activité était confinée au lit au moment de l'hospitalisation ; la patiente parcourt quelques mètres certes maladroitement et avec l'aide d'un tiers, mais elle mobilise sa jambe gauche en decubitus au lieu de se figer dans l'attitude antalgique qu'elle présentait au début.

Le laboratoire confirme 4 jours plus tard la normalisation de la VS : 11 mm - 25 mm, quand l'ionogramme révèle une légère hyperchlorémie à 3,84 g avec réserve alcaline à 33 volumes.

Par contre, il n'y a pas de modification des signes physiques objectifs, en particulier de l'indice oscillométrique si ce n'est aux membres supérieurs (3,5 à D et 3 à G). La seule amélioration constatée est l'atténuation - qui ira jusqu'à disparition complète - de la zone de capillarite pétéchiale et des ecchymoses observées sur la jambe gauche : nous l'attribuons essentiellement à la prescription de citroflavonoïdes à laquelle nous avait incité la positivité du signe du lacet.

C'est après 2 semaines de traitement que la malade, qui parcourt alors seule plusieurs mètres mais après des injonctions répétées, se plaint de la reprise des douleurs spontanées et nous oblige à modifier l'administration de pyridoxine : dose totale de 1 g per os à laquelle on ajoute quotidiennement 1 ampoule IV de co-enzyme A, après qu'on eût instauré une antibiothérapie associée et complétée par aspirine, devant l'apparition de signes en foyer à la base pulmonaire gauche avec fébricule à 38,2°C, image radiologique et polynucléose neutrophile.

Mlle G. M... quittera le service de sa propre autorité le 30. XII. 1960 au lendemain d'un ultime bilan dont nous avons précisé les caractéristiques humorales, complétées d'une vitesse de sédimentation globulaire à peu près normale (16 mm - 37 mm puis 22 mm - 35 mm) ; par ailleurs, discrète amélioration des signes électriques d'ischémie initiaux.

Il est difficile de tirer une conclusion valable du séjour de cette malade dans le service.

On notera toutefois l'absence d'aggravation caractérisée des symptômes qui étaient à l'origine d'une prescription de dolosal la veille de l'hospitalisation ; certes, on peut se demander dans quelle mesure l'anamnèse traduisait la réalité et l'intensité de ces symptômes ?

Observation n° II. -

Il s'agit du 4^{ème} séjour à l'hôpital de Mme D. M....., 74 ans, qui entre le 12. XII. 1960 pour un bilan cardiovasculaire.

1° - Histoire de la maladie

Entrée dans la maladie artérielle il y a 15 ans, soit environ une dizaine d'années après la ménopause, par la révélation brutale d'une artérite chronique oblitérante et bilatérale des membres inférieurs, Mme D. M... conserve un périmètre de marche assez longtemps satisfaisant. Mais l'apparition de douleurs de decubitus à type d'engourdissement des extrémités motive la 1^{ère} hospitalisation en octobre 1958 où sont constatés : disparition des pulsations distales et des oscillations aux 2 membres inférieurs, ischémie sous-endocardique antérieure, TA à peu près stabilisée à 17-9, fond d'œil normal, obésité qui ira en s'accroissant jusqu'à ces derniers jours (de 84 à 95 kg).

A cette époque, découverte d'un diabète avec glycémie à 2,14 g, qui sera plus ou moins bien équilibré par sulfamides et régime "relatif" : l'alimentation copieuse habituelle chez notre patiente rend assez problématique l'effet des diètes antérieurement prescrites. Nous n'en voulons pour preuve que la stabilité de la glycémie dès qu'intervient une surveillance hospitalière. Une atteinte fonctionnelle hépatique est également décelée (Mac Lagan 32°V et Hanger ++).

De plus, importante perturbation des lipides sanguins : lipides totaux 14,80 g, Kunkel-phénol 103°V et hypercholestérolémie à 2,96 g. Alors que celle-ci subira des fluctuations jusqu'au 30. XI. 1960 (successivement 3,86, 3,30, 4,09 et 2,50 g °/oo), apparition d'une néphropathie azotémique découverte il y a 6 mois lors du précédent séjour de la malade pour hématurie post-thérapeutique anticoagulante ; le taux d'urée sanguine qui avait atteint 0,95 g est à 0,57 g le 30. XI. 1960.

L'artériopathie dont souffre Mme D. M... a justifié des médications tour à tour tissulaires, sympatholytiques, hydroclimatique et novocaïniques périmorales ; le tableau symptomatique ne s'en est pas moins complété depuis 6 mois et comporte à l'entrée dans le service :

- claudication intermittente bilatérale avec douleurs à type d'arrachement dans les mollets
- limitation du périmètre de marche à quelques centaines de mètres
- gêne à peu près permanente par une sensation d'engourdissement et refroidissement des pieds, gagnant le 1/3 moyen des jambes à la marche
- dysesthésies diverses en decubitus parmi lesquelles une sensation de brûlure fulgurante se répétant à intervalles variables à la base des orteils surtout à gauche
- épisodes de lombalgie apparus en dernier lieu.

Pour être complet, notons que Mme D. M... a eu 5 grossesses normales.

2° - Examen

Il s'agit d'une Femme de 74 ans, volontaire et active, à l'état général bien conservé, apyrétique, chez laquelle on met en évidence les signes physiques suivants au niveau des membres inférieurs :

- décoloration tégumentaire des 2 côtés
- peau glabre, sèche et légèrement squameuse sans autres altérations trophiques qu'un œdème malléolaire modéré
- température cutanée à peu près normale et symétrique
- hypoesthésie de la face dorsale du pied et antérieure de la jambe au voisinage, contrastant avec la douleur que réveillent la palpation des mollets, la pression et la flexion du gros orteil gauche
- absence de varices apparentes, d'atteinte musculaire et de troubles des réflexes ostéo-tendineux et cutanés plantaires ; la mobilisation des articulations est normale

- absence de pulsations aux niveaux poplité, tibial postérieur et pédieux des 2 côtés (leur perception restera douteuse) et disparition presque totale des oscillations, enregistrée à l'indice D-G successivement les 14 et 31. XII. 1960, 13. I. 1961 :

huméral	5 - 5	5 1/2	4 1/2 - 5 1/2
sup ^r jambe	1/4 - 1/2	1/2 - 1	1/4 - 3/4
inf ^r jambe	0 - 0	1/4 - 1/4	0 - 0

- pas de calcifications sur les trajets vasculaires à la radiographie.

Le reste de l'examen fait apparaître :

- une auscultation cardiaque normale, avec onde Q3 positionnelle à l'ECG
- une HTA à 21 - 10
- une rétinopathie décelée pour la première fois et attribuée au diabète
- un signe du lacet positif
- une néphropathie accentuée, à l'origine d'une azotémie qui évoluera indépendamment entre 0,38 g et 0,62 g pendant la période d'observation actuelle, et que l'exploration confirme : PSP 31 %, Van Slyke 43 %, mais sans albuminurie
- un débord hépatique de 1 à 2 travers de doigt, constituant le seul élément clinique notable au niveau des autres appareils.

Les examens de laboratoire sont demandés qui nous permettront de suivre l'évolution biologique sous pyridoxinothérapie, d'abord au cours du séjour hospitalier les 14. XII. 1960, 3. I. et 13. I. 1961, puis après un mois de traitement ambulatoire le 23. II. 1961.

Les résultats en sont groupés ci-après, d'où sont exclus ceux portant sur la numération formule sanguine normale et inchangée, la sérologie spécifique négative, la VS stable entre les valeurs extrêmes 16 mm - 35 mm et 22 mm - 46 mm, et le taux de prothrombine de 80 % avec isocoagulabilité :

	14. XII.60	3. I. 61	13. I. 61	23. II.61
- glycémie g ‰	1,07	1,12	0,90	1,58
- uricémie mg ‰	88		67	
- protides totaux g ‰	70		73	72
A/G	1,50		0,92	1,57
électrophorèse	normale		-	-
- mucoprotéines mg %	80		75	
- cholestérol total g ‰	3,25	2,35	3,20	1,64
" estérifié "	1,30		2,20	1,16
E/T	0,40		0,68	0,70
- lipides totaux g ‰	11,80	10,40	11,50	14
- Kunkel-phénol °V	60	40	80	88
- test de Burstein °V	102	54	58	80
- β/α	3,16		3,58	2,84
- Mac Lagan °V	28		17	
Kunkel-zinc °V	19		12	
Hanger	++		++	

3° - Epreuve thérapeutique

Deux traits la caractérisent :

- maintien du traitement antidiabétique antérieur (sulfamide hypoglycémiant à petite dose et régime temporairement surveillé)
- administration de pyridoxine pendant 2 mois consécutifs à raison de 1 g par jour, d'abord parentérale (500 mg IV, 500 mg IM) puis orale, à l'exclusion de toute médication vasodilatatrice et hypotensive jusqu'ici quotidienne.

L'évolution donne l'impression d'un tournant favorable après 2 semaines de ce traitement : amorce d'amélioration des symptômes cliniques marquée par la disparition de la douleur à la pression-flexion du gros orteil gauche et la réduction du territoire d'hypoesthésie cutanée du pied gauche ; l'oscillométrie tend à soutenir cette impression, si la perception des pulsations est plus sujette à caution.

Mais tout s'estompe et la malade quitte le service avec pour seul bénéfice une perte de poids de 2,5 kg quand la TA n'a oscillé que dans des limites très étroites (18-8 à 21-10) et sans que ne soient modifiés sensiblement le périmètre de marche ni

l'aspect du fond d'œil. Par contre, l'ECG révèle des signes de coronarite avec bloc incomplet de la branche gauche qui avait été déjà constaté en 1958.

Nous n'avons pas la notion de modifications cliniques lors de la consultation de Mme D. M. . . un mois plus tard, où le dernier bilan humoral est établi après la pyridoxinothérapie ambulatoire à la même dose de 1 g pro die.

Nous concluerons en soulignant chez cette malade la difficulté de dissocier la part qui revient au diabète de celle que l'on peut reconnaître à l'athérosclérose, les complications oculaires et rénales du premier se superposant à l'évolution vasculaire de la seconde.

Observation n° III. -

Mme M. L. . . , 71 ans, nous est adressée le 2. I. 1961 pour surveillance d'un syndrome coronarien survenu dans les suites opératoires d'une périnéoraphie.

Ce syndrome, comportant en particulier une irradiation algique au bras gauche, est suspect d'infarctus du myocarde mais les électrocardiogrammes successifs ne montreront que des signes d'ischémie postéro-latérale sans nécrose, l'onde Q3 QVF persistant en inspiration profonde étant la séquelle d'un infarctus plus ancien, décelé lors d'explorations datant de 3 ans.

Pendant le mois qui a succédé à l'intervention, la malade est soumise à un traitement anticoagulant régulièrement contrôlé et complété de médications symptomatiques où l'on relève : morphine, coramine, novocaïne, papavérine, inophylline, natirose. Les signes généraux sont normalisés depuis 8 jours lorsque la patiente entre dans le service : pas de douleur, pas de dyspnée, pas de fièvre, pouls 80 et TA prise à droite 16 1/2 - 6 1/2.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent d'inclore cet épisode dans le cadre d'une évolution athéromateuse plus ancienne.

1° - Histoire de la maladie

Une ménopause difficile, il y a 24 ans, est suivie d'épisodes fonctionnels que Mme M. L. ... décrit comme des pertes progressives de connaissance avec chute, dont les signes prodromiques surviennent sans horaire particulier et avec une fréquence réduite par les traitements suivis : sensation de constriction au niveau des membres inférieurs, gagnant la région précordiale. Il n'est pas relaté de troubles visuels ni de convulsions.

Probablement attribuables à des modifications du débit circulatoire au niveau de vaisseaux athéromateux, ces épisodes sont majorés par un pithiatisme certain, tel que nous serons amené à le constater nous-même au cours de l'hospitalisation. Toutefois se manifeste brusquement en 1949, à la faveur d'une forte contrariété affective, une crise angineuse marquée par :

- l'engourdissement subit du membre supérieur gauche, de son extrémité à l'épaule, avec sensation particulière de pesanteur et fourmillement au niveau de l'auriculaire
- suivi à quelques minutes de la classique douleur en barre rétrosternale.

Les mêmes signes se répètent à l'effort, cédant au repos et amendés par diverses médications. Il faut cependant insister sur le fait que si certaines de ces crises d'angor ne comportent pas d'irradiation aux membres supérieurs, il existe à d'autres moments une claudication intermittente du bras gauche indubitable, telle qu'elle se manifeste isolément en 1954 lors de travaux manuels.

Indépendamment, syndrome de Raynaud parfois unilatéral limité aux extrémités supérieures et réduit à la phase synopale, puis installation progressive au cours des 6 dernières années d'une claudication intermittente des membres inférieurs, d'abord gauche puis bilatérale et se complétant de crampes de decubitus au niveau des orteils. Le régime hypocholestérolé est doublé depuis 1 an d'agents thérapeutiques tels que vasodilatateurs, co-enzyme A, opothérapie.

Dans le même temps, découverte d'une inégalité tensionnelle aux membres supérieurs : valeurs maxima inférieures d'au moins 5 cm de mercure à gauche.

Chirurgie : appendicectomie, ovariectomie gauche, fracture du péroné droit.

Mme M. L. ... est veuve depuis 1915 avec un seul enfant vivant.

2° - Examen clinique

Nous relevons au niveau de l'appareil cardiovasculaire :

- coeur : bruits normaux suivant un rythme sinusal avec extrasystoles, complétés d'un souffle systolique assez rude, d'intensité moyenne, paraissant maximum à la base aortique et irradiant aux faces latérales, surtout gauche du cou.

Ce souffle est nettement perçu à gauche le long du trajet carotidien d'une part, sous-clavier, axillaire et huméral d'autre part, alors que son irradiation cervicale droite est discrète, et nulle au niveau des mêmes vaisseaux du membre supérieur droit.

- vaisseaux des membres supérieurs : complétant la perception du souffle systolique précédent, anisosphygmie marquée G-D dont la prise du pouls atteste également au niveau de la tête et du cou, avec évaluation ++ à D et + à G qui ne subira pas de changement pendant le séjour de la malade.

Parallèlement, absence de côte cervicale G et de signe des scalènes quand la radiographie objective d'importantes calcifications aortiques au niveau de la crosse, et d'autres plus secondaires étagées le long de la portion thoracique descendante.

TA humérale 16 1/2 - 6 1/2 à D, 11 1/2 - 9 à G prise au Vaquez-Laubry et confirmée au Pachon sensiblement avec les mêmes valeurs qui ne varieront pas de façon appréciable.

Les membres présentent une intégrité tégumentaire symétrique, une diminution de la force musculaire dans tous les segments du côté G, un certain degré d'hyperesthésie cutanée à D, des réflexes normaux et symétriques.

- vaisseaux des membres inférieurs : pulsations normales et symétriques, sauf au niveau des tibiales postérieures où elles sont plus faibles.

Oedème malléolaire bilatéral discret, syndactylie II/III symétrique sont les seuls éléments à noter de l'aspect extérieur des membres ; avec l'inégalité des mensurations du tour de cuisse moyen, de 2 cm plus important à gauche.

C'est curieusement à ce niveau que l'on perçoit un souffle systolique peu intense, sur le trajet fémoral G où la radiographie objective par ailleurs un groupe de calcifications ; situé au niveau d'un point douloureux à la pression, son irradiation est notée à l'arcade crurale et aux creux poplités. Pas de pulsatilité, pas de thrill.

Force musculaire segmentaire diminuée de ce côté, douleur à la pression du mollet et de la région pré-tibiale complètent la particularité de l'examen à gauche.

- fond d'œil : sclérose artérielle et macula d'aspect granité.

L'exploration oscillométrique complémentaire confirme l'insuffisance artérielle au niveau du membre supérieur G et des 2 membres inférieurs ; les valeurs obtenues pour l'indice D-G aux examens successifs sont précisées pour les niveaux correspondants:

	4.1.61	19.1.61	7.2.61	18.2.61	25.2.61
bras	4 1/2 - 1 1/2	4 1/2 - 1 1/2	5 1/2 - 2 1/2	5 1/2 - 2 3/4	6 - 2 3/4
avant-bras	2 1/2 - 1/2	1 1/2 - 3/4	2 3/4 - 2	2 1/2 - 1 3/4	2 1/2 - 1 1/4
sup ^r cuisse	-	1 1/2 - 1	1 1/2 - 3	2 1/2 - 1 3/4	1 1/2 - 1 1/2
inf ^r cuisse	1 1/2 - 2	1 1/2 - 1 1/2	1 1/2 - 1 1/2	2 1/4 - 1 3/4	1 1/2 - 1 1/2
sup ^r jambe	4 1/2 - 1 1/2	2 - 1	3 1/2 - 1 1/2	3 3/4 - 1 1/2	2 1/2 - 1 1/4
inf ^r jambe	2 - 1 1/2	1 - 1	1 3/4 - 1 1/4	1 1/2 - 1 1/2	2 - 1 1/2

Le reste de l'examen est normal si ce n'est l'existence de cicatrices d'un zona intercostal droit et d'un vitiligo en plaques diffuses et symétriques.

Par ailleurs, les examens de laboratoire ne montrent qu'une dyslipidémie surtout mise en évidence par le lipidogramme, tandis que glycémie et azotémie sont normales et stables pendant le séjour de la malade ; il en est de même de la vitesse de sédimentation 17^{mm} - 40^{mm}, de la numération formule sanguine, des temps de saignement et de coagulation alors que signe du lacet et sérologie spécifique sont négatifs.

3° - Evolution

La surveillance du syndrome coronarien, pour laquelle notre malade est entrée, comporte un traitement sédatif et vasodilatateur approprié que complète la médication anticoagulante de sécurité : héparine lorsqu'il s'agira d'obtenir une hypocoagulabilité franche les 8 et 9 janvier, sinon pindione per os.

Nous instituons la pyridoxinothérapie à la dose quotidienne de 1,50 g qui sera appliquée jusqu'à la sortie de Mme M. L... le 25. II. 1961 :

- 500 mg intraveineux jusqu'au 11. II.
- 500 mg intramusculaire pendant les 3 jours précédant le traitement héparinique
- per os : 500 mg puis 1 g et 1,50 g après l'arrêt des injections IM et IV correspondantes.

La malade, qui restera alitée les 3 premières semaines, offre le spectacle d'une succession de crises d'angor auxquelles on reconnaîtra rapidement une importante participation névropathique, dont l'intensité et la fréquence iront en s'atténuant après notre changement d'attitude à son égard. C'est à leur occasion qu'on note des élévations tensionnelles brusques à 20 - 10 (TA prise à droite), transitoires, que l'administration de procalmadiol aidera à supprimer, tandis que le rythme cardiaque oscille peu autour de 76 tout en continuant de présenter quelques extrasystoles.

Tous les signes cliniques vont persister dans leur état à l'entrée et l'indice oscillométrique peut trouver aux variations que l'on observe, toujours de faible amplitude, des causes autres que la pyridoxinothérapie qu'il est ainsi difficile de créditer d'un effet réel chez cette Femme de 71 ans dont l'athérosclérose évolue depuis une vingtaine d'années.

Quant à l'exploration biologique, elle fournit les indications suivantes :

	4. I. 61	20. I. 61	6. II. 61	20. II. 61
- protides totaux g ‰	66			69
A/G	1,75			1,30
électrophorèse	normale			normale
- mucoprotéines mg ‰	40			-
- cholestérol total g ‰	2,40	2,30	3,40	2,70
" estérifié g ‰	-	1,34	1,72	1,18
E/T	-	0,58	0,50	0,43
- phospholipides g ‰	2	3,12	3,40	2
C/P	1,2	0,73	1	1,35
- lipides totaux g ‰	9,60	6,60	10	10,60
- Kunkel-phénol °V	-	66	66	55
- test de Burstein °V	-	53	40	50
- β/α	5	1,74	1,66	1,53

Observation n° IV. -

Le cas de Mlle Z. D... , 76 ans, qui entre dans le service pour la seconde fois, nous montre une évolution athéromateuse comparable à la précédente, mais dont les manifestations cliniques sont plus récentes.

1° - Histoire de la maladie

C'est un infarctus du myocarde postéro-diaphragmatique qui inaugure ces complications en mars 1958 et pour lequel cette patiente est hospitalisée durant 5 mois.

Angor d'effort modéré favorisé par le froid, à l'automne 1960, suivi à quelques mois d'intervalle de l'installation brusque d'une artérite des membres inférieurs : claudication intermittente avec crampes du mollet droit, érythro-cyanose des orteils avec sensation de refroidissement et de doigt mort, que des élancements intéressent également en decubitus depuis 3 semaines en même temps que se manifeste une sciatalgie droite plus ou moins nette. Enfin depuis quelques jours, crampes mal systématisées à la jambe gauche.

Complétant ce tableau, une ulcération évoquant une gercure aurait existé au niveau du IV^e orteil droit, avec oedème local, qu'il est plus vraisemblable de rapporter à un épisode inflammatoire surajouté qu'à l'insuffisance artérielle.

Il n'existe pas de diabète ni d'obésité dans les antécédents où l'on retrouve cependant la notion d'un RAA à l'âge de 25 ans, d'une HTA avec quelques troubles subjectifs dans la sphère céphalique et sensiblement équilibrée par hypotenseurs et sédatifs, de troubles digestifs chroniques dont une constipation régulièrement combattue par laxatifs.

La ménopause s'est effectuée normalement il y a 30 ans et la chirurgie n'apparaît dans l'anamnèse qu'à l'occasion d'un fibrome et d'un hallux valgus à droite.

La malade est suivie régulièrement et reçoit des médications à visée anti-athéromateuse (héparine 50 mg, régime hypocholestérolémiant à base d'huile de Maïs) ; la dernière consultation médicale se solde par la prescription d'une thérapeutique vasodilatatrice, en particulier par voie intrafémorale, pour laquelle Mlle Z. D... entre à l'hôpital le 28. II. 1961. Notons enfin qu'un régime désodé est appliqué depuis 1 mois.

2° - Examen à l'entrée

Nous nous trouvons en présence d'une personne dont le bon état général et le souci d'une esthétique encore honorable ne laissent pas soupçonner l'atteinte vasculaire qui motive son admission.

La malade est apyrétique, normosphygmique et paraît normotendue : TA prise à droite 17-10.

Au niveau de l'appareil cardiovasculaire :

- coeur : auscultation normale à l'exception d'un souffle systolique discret, perçu au niveau de la base aortique et que l'on situe avec plus d'intensité sur le trajet sous-clavier gauche d'où il irradie à la carotide et à l'humérale du même côté.

Perturbations de l'ECG : ischémie sous-endocardique antérieure avec HVG et onde Q séquelle de la nécrose postéro-diaphragmatique plus ancienne.

- vaisseaux des membres supérieurs : perception du souffle systolique ci-dessus et anisosphygmie G - D avec un léger retard de l'onde pulsatile à gauche, l'intensité du pouls étant évaluée ++ à D et + à G comme on le constate également à presque tous les niveaux explorés de la tête et du cou.

On rapporte ces particularités à l'existence d'importantes calcifications de la crosse aortique dont l'une se situe près de l'origine de ce vaisseau ; elles apparaissaient déjà sur les radiographies de 1958.

De plus, inégalité tensionnelle apparente au Vaquez-Laubry qui n'est toutefois pas confirmée aussi nettement à l'oscillomètre, dont les valeurs indiquent une HTA à 21 - 7.

- vaisseaux des membres inférieurs : pulsations faibles des 2 côtés et nulles à la pédieuse droite, quand la fémorale reste cependant bien perceptible.

L'exploration oscillométrique confirme l'insuffisance artérielle bilatérale, plus accentuée à droite, et souligne l'évolution similaire au niveau du membre supérieur gauche :

	1.3.61	9.3.61	18.3.61	30.3.61	12.4.61
bras	5 1/2 - 4	5 1/2 - 4 1/2	6 - 5	4 1/2 - 4 1/2	5 1/2 - 3 1/4
avant-bras	2 3/4 - 2	2 - 1 1/4	2 3/4 - 2 1/4	2 1/4 - 1 1/2	2 - 1 1/4
inf ^r cuisse	1 1/2 - 3/4	3/4 - 1/2	1 1/4 - 1/4	1 1/2 - 1/2	1 - 1/2
sup ^r jambe	1/4 - 1	1/4 - 1/4	1/4 - 1/2	1/4 - 1/2	1/4 - 1/4
inf ^r jambe	0 - 1/2	0 - 1/4	0 - 1/2	0 - 1/2	0 - 1/4

L'indice D-G ainsi mesuré au cours du séjour de la malade n'offrira pas de variations appréciables.

Soulignons qu'il existe d'importantes varices à la jambe droite, et que la radio n'objective que de petites et discrètes calcifications sur le trajet des 2 fémorales.

- fond d'œil : très importante sclérose artérielle.

Du reste de l'examen ne ressortent qu'un signe du lacet négatif et l'altération trophique assez particulière des téguments du pied droit : l'une des excoriations que porte le IV^e orteil donnera lieu à une petite collection purulente évacuée quelques jours

plus tard, tandis que cet orteil reste gonflé par un œdème indolore et que la pulpe des 5 orteils est érythro-cyanotique avec un aspect luisant.

A l'exploration biologique, bilan général sensiblement normal avec VS 9 mm - 20 mm, sérologie spécifique négative, taux de prothrombine 100 % et isocoagulabilité, numération formule sanguine équilibrée en dépit d'un certain degré de leucopénie, et sérologie hépatique négative.

En conclusion, le diagnostic d'athérosclérose est porté sur les signes cliniques, électriques et dans une certaine mesure radiologiques, qui viennent confirmer les données de l'interrogatoire.

Considérés isolément, les critères biologiques sont par contre insuffisants à la date de l'hospitalisation de Mlle Z. D...

3° Epreuve thérapeutique

Pendant le premier mois de son séjour, notre malade reçoit exclusivement la pyridoxine à raison de 2 g par jour selon les voies d'administration suivantes :

- per os, 1 g
- IV, 500 mg
- 500 mg sont d'abord injectés par voie intrafémorale droite ; cette pratique nous renseigne d'ailleurs très vite sur la réduction de la lumière vasculaire au niveau de l'arcade crurale et nous conduit à lui substituer, 8 jours plus tard, la voie IM qui sera conservée jusqu'à la sortie.

Un peu avant cette modification, nous notons la normalisation de la coloration des orteils tandis que tous les autres signes persistent.

Le lever est autorisé le 18 mars après qu'on se fût assuré de la stabilité coronarienne, puis nous sommes amenés à compléter la thérapeutique le 2 avril devant l'apparition d'un épisode fébrile vraisemblablement viral qui cède en 3 jours à l'aspirine et l'acide ascorbique. Suivi d'un syndrome digestif fonctionnel transitoire, cet épisode aura permis à la malade de perdre les 2,5 kg gagnés depuis son entrée.

Un dernier bilan est effectué 1 mois 1/2 après le début du traitement :

- clinique : pas de modifications appréciables et l'insuffisance artérielle reste plus accentuée au membre inférieur droit si du moins le périmètre de marche traduit l'indice d'une amélioration très modérée.

La TA est cependant abaissée à 16-6, comparé aux valeurs initiales 21-7 enregistrées avec le même appareil.

- humoral : le plus apparent est l'accélération de la sédimentation à 28 mm - 59 mm, à attribuer très probablement à l'épisode viral récent dont témoigne d'autre part une relative lymphocytose. Le taux de prothrombine est par ailleurs de 80 %.

Les résultats des dosages biochimiques du sang sont réunis dans le tableau ci-après :

	I. III. 61	17. III. 61	13. IV. 61
- urée g ‰	0,50		0,46
- acide urique mg ‰	65	62	42
- glycémie g ‰	1,04		1,02
- protides totaux g ‰	70		67
A/G	1,69		1,23
électrophorèse	normale		normale
- mucoprotéines mg %	70		70
- cholestérol total g ‰	2,84	1,94	2,14
" estérifié g ‰	2,10	1,16	1,18
E/T	0,74	0,59	0,55
- phospholipides g ‰	2,50	1,72	2,24
C/P	1,13	1,12	0,95
- lipides totaux g ‰	8	7,60	7
- Kunkel-phénol °V	55	60	52
- test de Burstein °V	44	44	46
- β / α	1,38	2,44	1,77

Nous allons voir dans le chapitre suivant les réflexions que nous inspirent les résultats enregistrés chez ces quatre malades.

DISCUSSION

nique. -

1° - Séméiologie

Les quatre observations que nous avons réunies sont présentées avec les détails cliniques qu'il était nécessaire de préciser pour mieux juger d'une éventuelle action de la pyridoxinothérapie.

La description des signes tant cliniques que paracliniques n'offre rien d'original quand on connaît la diversité de leur expression chez des malades athéroscléreux et artéritiques de longue date. Toutefois nous ne pouvons passer sous silence les réflexions que certains aspects nous suggèrent.

a) Symptomatologie

Les signes fonctionnels ayant amené nos malades à consulter répondent au polymorphisme que H. Reboul et L. Vergoz (593) rappellent quand ils décrivent les symptômes subjectifs et objectifs dont sont atteints les artéritiques, suivant une topographie qui peut se superposer à celle que l'on observe chez des diabétiques, des goutteux, des rhumatisants ou encore des patients souffrant de lombo-sciatalgie.

Le début des troubles a été brutal (obs. II-IV) ou progressif (I) et s'est manifesté typiquement par la limitation du périmètre de marche ou la claudication intermittente à l'effort, au niveau du membre supérieur (III). Le tableau s'est ensuite complété de douleurs le plus souvent de type causalgique, d'abord à l'effort puis permanentes, et de modifications tégumentaires.

Le cas de Mme D. M. . . . (II) met en lumière la complexité du "syndrome artérite" où l'athérosclérose se double d'un diabète, dont on sait qu'il comporte un élément neuropathique important.

Celui de Mlle G. M. . . (I) évoque, de son côté, l'atteinte artérielle que l'on peut rencontrer à la faveur d'une crise de goutte. C'est d'ailleurs la seule de nos malades à présenter le tableau d'une poussée artéritique lors de son hospitalisation : intensité de la symptomatologie d'évolution récente, probablement à la faveur du froid ; accélération de la VS.

L'atteinte vasculaire des membres a été d'emblée ou rapidement bilatérale, la diffusion à d'autres territoires constante.

b) Exploration

L'examen clinique a permis de noter les signes physiques recueillis par l'inspection, la palpation et l'auscultation vasculaire.

Ce dernier temps de l'exploration reste du plus grand intérêt, comme N. Oeconomos le souligne encore récemment (594). La perception d'un souffle systolique le long d'un trajet artériel renseigne sur l'existence d'une sténose dont il est possible de situer le siège avec assez de précision, surtout lorsque la radiographie révèle la présence de calcifications dans le même territoire : nos observations III et IV sont significatives à cet égard, et la perception d'un souffle sur le trajet de la sous-clavière gauche trouve son explication dans l'existence de calcifications de la crosse aortique à l'origine de cette branche.

L'examen complémentaire à l'oscillomètre a constitué la seule exploration instrumentale du bilan artériel ; ses résultats sont dans tous les cas significatifs de l'étiologie artéritique de l'insuffisance artérielle constatée chez nos malades, bien qu'on eût pu obtenir des informations plus complètes avec des méthodes telles que la fluoroscopie ou la sphygmographie périphérique (595), et l'artériographie (588, 593).

Le bilan cardiovasculaire général a tenu compte des renseignements fournis par l'examen électrique du cœur, l'observation du fond d'oeil et la surveillance de la tension artérielle. Le tableau d'ensemble est, pour chacune de nos malades, celui d'une atteinte athéromateuse diffuse.

c) Nosologie

Si cette atteinte ne fait aucun doute à la lecture de nos observations, il n'en est pas moins intéressant d'évoquer ici le

problème du diagnostic d'une artérite des membres supérieurs, dans le cadre des oblitérations des troncs supra-aortiques.

Le cas de Mme M. L. . . (III) nous en donne l'occasion :

- claudication intermittente du membre supérieur gauche
- diminution nette du pouls et de l'indice oscillométrique aux différents niveaux de celui-ci, sans qu'il y ait abolition complète du moins à l'époque de notre observation ; évolution semblable de la tension artérielle
- réduction de la force musculaire segmentaire correspondante, sans amyotrophie actuellement décelable
- diminution associée du pouls carotidien, temporal, facial du même côté
- perception d'un souffle systolique dont le maximum se situe à l'origine des troncs carotidien et sous-clavier gauches
- objectivation radiographique d'importantes calcifications de la crosse aortique à ce niveau, témoins sans nul doute d'une lésion athéromateuse ostiale ou juxta-ostiale réalisant l'image de l'oblitération incomplètement sténosante décrite par Lian.

Le cas de Mlle Z. D. . . (IV) laisse apparaître un tableau comparable mais à un stade d'évolution moins accentué.

La note d'exotisme qu'apporte la constatation d'une maladie de Takayashu a certainement contribué à donner un regain d'intérêt aux syndromes d'oblitération des troncs supra-aortiques, depuis les formes atypiques de cette affection si particulière (596) aux syndromes partiels d'étiologies diverses et de terminologie variée dont Lavaurs et coll. (597) font le procès.

Une fois isolés les rares cas de malformation anatomique, de côte cervicale et de syndrome des scalènes, l'athérome ostial ou juxta-ostial paraît devoir constituer l'étiologie essentielle de telles oblitérations qu'une thrombose peut d'ailleurs compléter. Si ce point de vue est retenu par R. Poulat (598), P. Wertheimer et coll. (599), du moins ne lui reconnaissent-ils qu'une valeur d'exception dans le cadre des artérites des membres supérieurs, dont la fréquence est elle-même très faible comparé à l'atteinte des membres

inférieurs. Le sexe contribue à faire apparaître la rareté des manifestations chez la Femme (404, 600, 601).

Si R. Fontaine et coll. (602) réservent l'appellation de "syndrome des artères vides de sang" au cas de collapsus de la sous-clavière gauche qu'ils rapportent récemment, sans qu'il y ait d'oblitération organique endartérielle si ce n'est la sténose par une plaque athéromateuse calcifiée à l'origine de ce vaisseau, dans la paroi aortique, il semble qu'on doive reconnaître à l'atteinte athéroscléreuse des troncs supra-aortiques une fréquence plus grande qu'on ne le croit habituellement. L'exploration angiographique est indispensable pour en juger.

P. Gendre consacre sa thèse à cet examen spécialisé de l'artère sous-clavière (603) : l'amputation radiologique du tronc artériel dans sa partie proximale est mise en évidence chez 5 malades âgés de 46 à 80 ans, ayant présenté des symptômes comparables à ceux que nous avons observés chez Mme M. L. . . et à l'origine desquels l'oblitération vasculaire peut être monoartérielle et incomplète, ou à l'opposé intéresser le tronc carotidien voisin et même les troncs des 2 côtés. L'existence de calcifications aortiques étendues (obs. n° 1 de Gendre) et de troubles à type d'angor d'effort (obs. n° 3) souligne l'étiologie athéroscléreuse.

2° - Evolution

Notre observation I permet d'en rapprocher les résultats obtenus par J. R. d'Eshougues et coll. (404) dans le cas d'une artérite digitale où la pyridoxinothérapie, à des doses similaires et dans un délai comparable, est à l'origine de l'amélioration des troubles fonctionnels.

Aux critiques que nous avons déjà faites sur l'appréciation de ces troubles chez notre malade, il convient d'ajouter les remarques suivantes :

- l'évolution de la poussée artéritique peut avoir été spontanée
- le repos, de son côté, a certainement contribué à la rémission discrète survenue les 2 premières semaines de l'hospitalisation, encore qu'on observera que la malade était alitée avant son entrée
- si bien qu'il subsiste trop peu d'éléments positifs pour conclure au bénéfice que Mlle G. M. . . a pu retirer de la vitaminothérapie B6.

Nous nous bornerons très objectivement à constater l'absence d'effet réellement appréciable du traitement sur l'état de nos 4 malades, en rappelant qu'il s'agissait de cas particulièrement défavorables pour en juger : évolution de longue date, lésions fixées, organisées et compliquées d'interférences nerveuses entre autres, intéressant des gros troncs artériels, sans insister sur le court laps de temps d'application de la pyridoxinothérapie.

logie. -

Il manque à notre étude l'exploration du métabolisme de la pyridoxine et surtout le dépistage de l'avitaminose que d'autres auteurs ont entrepris. Il n'est toutefois par certain que l'on ait pu mettre en évidence un tel déficit, même si la pyridoxine joue un rôle d'importance dans l'étiopathogénie athéromateuse : il ne faut pas perdre de vue que les mécanismes biochimiques supputés restent localisés à un tissu de l'organisme, et même à certaines zones de celui-ci, dont il n'est pas prouvé que l'on puisse en détecter les altérations par les méthodes aussi globales que celles habituellement pratiquées.

Qui plus est, la notion de poussée est admise pour l'évolution de l'athérosclérose et de ses manifestations cliniques, de sorte que le dépistage souhaité donnerait des indications difficilement interprétables lors des périodes de rémission et de latence. Nous avons vu l'échec des recherches de divers investigateurs, et les travaux de J. R. d'Eshougues et ses collaborateurs soutiennent ce point de vue.

Nous exposons les conclusions de l'exploration biologique pratiquée chez nos 4 malades.

1° - Lipides sanguins

a) A l'entrée, le bilan lipidique de 3 de nos malades non diabétiques (I, III, et IV) se révèle à peu près normal si l'on excepte la dissociation des résultats du lipidogramme pour l'une d'elles (III). Nous tenons compte, dans cette appréciation, non seulement des valeurs moyennes dites "normales" pour chacun des dosages pratiqués, mais aussi des limites extrêmes que l'on s'accorde à reconnaître autant chez les sujets "normaux et sénescents" que chez les artéritiques de même âge et de sexe féminin (502, 554, 584, 588, 604-613).

La dispersion des résultats consignés par les auteurs consultés se retrouve dans nos observations, qui confirment par ailleurs la relative discrétion des stigmates humoraux d'athérosclérose chez les artéritiques. Toutefois, le cas de Mme M. L. . . . (III) s'apparente beaucoup plus au groupe des coronariens, autant par l'évolution clinique actuelle que par son expression biologique le plus souvent un peu supérieure à la normale (Planche III).

Nous retrouvons avec le cas de notre diabétique (obs. II) la notion d'un syndrome biochimique franchement pathologique chez la majorité de ces sujets.

b) L'évolution sous pyridoxinothérapie est à première vue déconcertante.

La cholestérolémie reflète essentiellement les variations dont cette valeur est l'objet sous l'influence de facteurs divers (533, 611, 614), et ses fluctuations spontanées (253-256, 615-617) nous interdisent pratiquement de conclure à l'effet bénéfique du traitement, bien que 2 de nos malades aient leur taux final inférieur à celui qu'elles avaient à l'entrée dans le service.

Une réflexion nous est inspirée par l'observation d'une baisse de la cholestérolémie chez des sujets hospitalisés : consignée par R. B. Failey (252) puis S. Segall et A. H. Neufeld (255), elle pourrait se rapporter à l'effet psychique favorable que l'hospitalisation est susceptible d'avoir, au moins au début, chez des malades en proie à l'anxiété et la douleur, trouvant dans les soins et la surveillance dont ils sont l'objet une sorte de sécurité qui atténue d'autant le caractère agressif de leurs souffrances. On retrouverait sous cette forme la relation stress-hypercholestérolémie qui se fait jour de la même façon dans les cas que nous étudions.

Le dosage du cholestérol estérifié n'apporte pas d'informations supplémentaires et l'établissement du rapport C/P souligne la divergence des réponses chez les 2 malades où il a été étudié : diminution lente au-dessous de 1 dans un cas (IV), rapide et importante les 15 premiers jours puis retour progressif à la valeur initiale qui est même dépassée 4 semaines plus tard, dans le second cas (III).

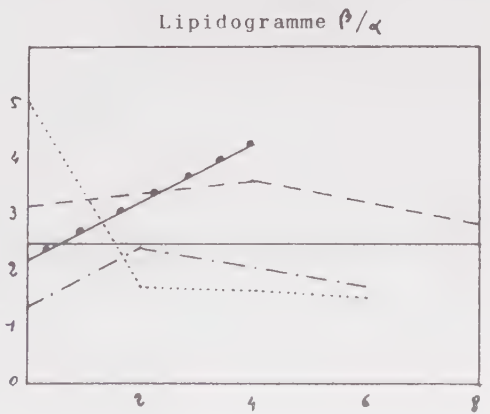
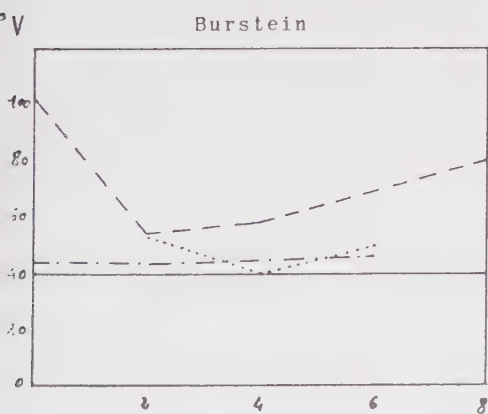
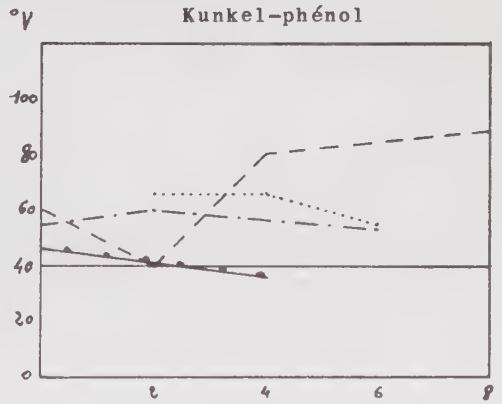
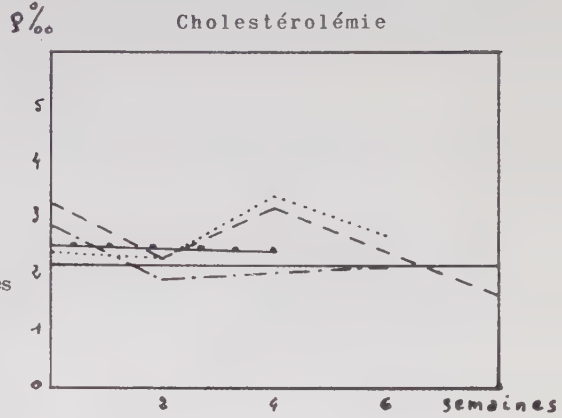
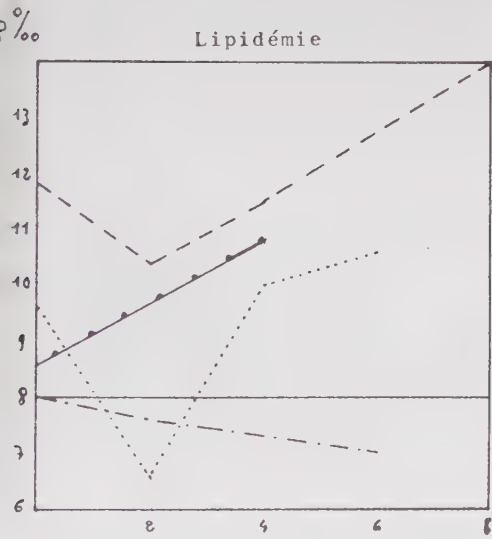
La lipidémie amorce en 2 semaines une baisse importante chez 2 malades, plus légère chez 1 et non dosée pour le dernier cas (I) ; mais les valeurs se retrouvent ultérieurement plus élevées qu'au départ 3 fois sur 4.

Planche III

Exploration biologique des lipides sanguins

Légende :

- observation I
- - - observation II
- observation III
- . - . - observation IV
- limite supérieure des valeurs normales



Le test au phénol de Kunkel donne des réponses discordantes, comme d'autres auteurs l'ont constaté ; le test de Burstein d'une part, le lipidogramme de l'autre, ne permettent pas davantage de se faire une opinion précise des effets de la pyridoxinothérapie, à l'exception toutefois de 2 valeurs particulièrement élevées : Burstein 102 ° V, β/α 5, fortement réduites dès 15 jours de traitement et maintenues au voisinage de la normale pendant le reste de l'hospitalisation.

Ce fait peut être pris en considération à l'appui du rôle attribué à la vitamine B6 dans l'équilibre lipoprotéinique du sang.

Le métabolisme lipidique est donc diversement affecté par la pyridoxine au cours de nos essais, où n'apparaissent pas les résultats favorables publiés par certains et dont nous avons relaté les succès.

2° - Protides et Mucoprotéines

L'hypoalbuminémie est habituellement reconnue comme l'un des éléments du syndrome humoral de l'athérosclérose, bien qu'elle se voie au cours de la sénescence normale (502, 554, 604, 608, 618, 619). L'échantillonnage des populations étudiées par les divers auteurs, la difficulté d'apprécier la "normalité" d'une sénescence non marquée par des complications cliniques, sont à l'origine des opinions parfois divergentes de certains sur l'intégration réelle de ce stigmate dans le cadre athéroscléreux.

Quoi qu'il en soit, le cas de Mlle G. M... (I) est le seul à présenter une dysprotidémie (A/G 0,59) que souligne le protidogramme : hyper α_2 à 12,5 %, que l'on juge aussi caractéristique de l'athérosclérose (536). Le traitement par la pyridoxine a normalisé le rapport A/G parallèlement à la vitesse de sédimentation globulaire dont Y. Mazaré et coll. (608) soulignent la corrélation. Dans les 3 autres cas, l'équilibre protéique plasmatique n'a pas subi de variations susceptibles d'être rapportées au traitement.

Nous ne manquerons pas de rappeler que la dysprotidémie qui survient au cours de l'apyridoxinose expérimentale, du moins chez le Rat (177, 178), reste discrète et de toutes façons non superposable au syndrome athéromateux : légère hyperalbuminémie que souligne la tendance à l'hypoglobulinémie γ .

Le dosage des mucoprotéines apporte des informations sur l'évolutivité d'un certain nombre d'affections groupant les proliférations tissulaires, les états inflammatoires, les infections (620).

Deux de nos malades (I, II) avaient un taux supérieur à la normale, que la pyridoxinothérapie semble avoir influencé favorablement, en particulier chez Mlle G. M. . . Il est toutefois impossible d'affirmer la relation avec l'évolution athéroscléreuse.

3° - Uricémie

La constatation d'une hyperuricémie (I, II, IV) confirme la valeur de ce critère biologique chez les athéroscléreux (499, 588, 604).

Dans les 2 cas suivis (II, IV), la vitaminothérapie B6 a nettement fait baisser les valeurs initialement excessives.

Nous concluons à la difficulté d'interpréter les résultats fragmentaires enregistrés chez nos 4 artériques. Seule une série beaucoup plus importante d'observations permettrait de dresser un bilan exact de l'effet de la pyridoxine sur les caractéristiques humorales de tels malades.

Thérapeutique. -

1° - Administration de la pyridoxine

Le dosage de 1 g par jour a été utilisé par J. R. d'Eshougues et coll. (404, 587) avec le succès que l'on sait, et même 2 g dans l'un des cas de maladie de Raynaud traité. D'autres auteurs ont employé la même posologie en pathologie cardiovasculaire.

Notre expérience montre qu'elle est applicable pendant une période assez longue sans inconvénients pour les malades. Nous ne pouvons cependant affirmer qu'elle était excessive ou insuffisante dans les cas traités, et l'exemple des succès obtenus au cours d'insuffisances cardiaques nous donne simplement à penser qu'elle était nécessaire.

La voie d'administration n'intervient pas dans l'efficacité de la thérapeutique : il est reconnu depuis R. W. Vilter et coll. (43) que les voies orale, parentérale et cutanée ont une utilité identique chez l'Homme, compte tenu bien entendu des affections en cause. Il en est de même chez le Rat (129).

Rappelons que l'élimination urinaire des métabolites de la pyridoxine est la plus rapide lorsque ce produit est injecté par voie veineuse.

Une mention particulière doit être faite de l'injection intra-artérielle : nous l'avons pratiquée chez l'une de nos malades (IV) qui était précisément adressée dans le service pour cette méthode thérapeutique que H. Reboul et L. Vergoz (621) réservent aux artérites en poussée évolutive. Le seul bénéfice que nous en ayons retiré fut l'information sur le degré de perméabilité de l'artère fémorale ; son emploi fut trop bref pour nous permettre toute conclusion.

Le chlorhydrate de pyridoxol est la seule forme utilisée en pratique courante ; ce n'est peut-être pas la plus logique pour intervenir efficacement dans le domaine cardiovasculaire où prédomine le rôle du phosphate de pyridoxal, forme coenzymatique par excellence.

Ainsi les auteurs japonais sont-ils partisans de l'utilisation directe de ce dernier qu'ils trouvent supérieure à celle du pyridoxol (289, 379, 381). Cette position s'accorderait plus volontiers avec l'hypothèse étiopathogénique de P. Mandel et R. Fontaine que nous avons adoptée pour le développement de l'athérome : l'administration de pyridoxine amène l'organisme à prélever d'autant sur ses réserves en ATP afin de pourvoir en pyridoxal phosphate l'équipement enzymatique du tissu artériel, dont on cherche à combattre le déficit énergétique.

Une dernière question se pose : pour cette affection au long cours qu'est l'athérosclérose, n'y aurait-il pas intérêt à étaler l'administration de vitamine B6 par l'emploi d'une forme dite "retard" ? S. M. Greenberg et coll. (622) étudient ce mode opératoire sans pouvoir conclure de façon précise dans le cas de la pyridoxine

2° - Tolérance

Une douleur fugace a été notée lors de l'injection intramusculaire de pyridoxine chez 3 de nos malades, probablement en rapport avec le pH acide des solutions utilisées. Cet inconvénient a toujours été minime et parfois inconstant ; nous ne l'avons pas observé par les voies IV ou IA strictes.

L'absorption orale n'a donné lieu à aucun trouble et la tolérance générale a été parfaite.

Notons que H. Thiers (7), posant la question d'une hypervitaminose PP, en rapproche le tableau des signes observés après l'emploi de fortes doses de pyridoxine, tels que vertiges, nausées, vomissements (623, 624). Il s'agirait là d'une intolérance transitoire rare que l'auteur est tenté de rapporter au noyau pyridinique plutôt qu'à l'action "vitaminique" de ces deux dérivés.

Nous terminerons en rappelant que le large emploi que nous avons fait de la pyridoxine était rendu possible par son absence de toxicité aux doses indiquées. Étudiée sur l'animal (625), cette toxicité est également très faible chez l'Homme (626) et l'exemple d'un sujet adulte suivi par J. Célice et coll. (476) en est une preuve concrète : administration de 153 grammes de pyridoxine à raison de 750 mg par jour, pendant plusieurs mois consécutifs.

CONCLUSIONS

- Considérations générales
- Conclusions

CONSIDERATIONS GENERALES

Un certain nombre de jalons assure la liaison entre la découverte de la pyridoxine par P. György en 1934 et son application actuelle à la pathologie cardiovasculaire.

Si la biochimie constitue le plus gros chapitre des recherches dans ce domaine, du moins les cliniciens sont-ils responsables de l'évolution des idées à laquelle nous assistons :

- de l'observation princeps de l'acrodynie du Rat et son identification par P. György à l'avitaminose B6, c'est un pédiatre qui, en la personne de G. Frontali (398), fait le rapprochement étiologique avec les cas d'acrodynie infantile dont il publie en 1946 la guérison par la seule pyridoxinothérapie.
- instruits de ces faits, J. R. d'Eshougues et ses collaborateurs (404, 587) bénéficient des progrès réalisés dans les techniques de dépistage de l'avitaminose B6 pour traiter depuis 1958, avec un succès sans équivoque, des artériopathies fonctionnelles et organiques des extrémités chez des sujets atteints de la maladie athéromateuse, ou susceptibles de l'être.
- les investigations plus étendues de l'équipe de chercheurs conduite par J. Lebon (327) confirment plus récemment encore l'intervention de la pyridoxine dans la physiopathologie vasculaire, telle qu'elle se manifeste au cours du diabète. Il est permis d'en attendre des résultats intéressants qui seront publiés après surveillance du traitement par la pyridoxine.

De leur côté, les expérimentateurs abordent le problème d'une autre façon en reproduisant chez l'animal des lésions d'athérome dont la similitude avec l'athérosclérose humaine est des plus frappantes. J. F. Rinehart et L. D. Greenberg sont depuis 1948 (266-267) les chefs de file des quelques chercheurs à avoir ainsi publié ces résultats de l'apyridoxinose provoquée.

Troisième voie suivie concurremment, la biochimie a donné lieu à un imbroglio complexe d'où n'est ressortie, jusqu'à une date toute récente, que la notion du rôle de la pyridoxine dans le métabolisme des acides gras essentiels, volontiers mis en cause par la grande majorité des auteurs dans les perturbations liées au développement de l'athérosclérose.

Cette notion, très controversée et encore actuellement mal élucidée, a presque éclipsé les bases solides établies pour l'intervention de la pyridoxine dans le métabolisme des acides aminés et fait négliger les plus récentes découvertes dans celui des hydrates de carbone. Or c'est précisément de la connaissance de ces deux métabolismes que sont inspirées les idées actuelles sur l'étiopathogénie de l'athérome :

- J. Célice, F. Plas, et leurs collaborateurs (294, 297, 298, 321, 476) remettent en lumière le parti que l'on peut tirer du rôle de la vitamine B6 dans le métabolisme myocardique, en obtenant des résultats remarquables chez des insuffisants cardiaques dont l'état athéroscléreux ne fait pas de doute, parmi les cas traités par la pyridoxine.
- parallèlement, E. Buddecke précise avec G. Weitzel (258, 487) l'influence favorable de la pyridoxine sur les transformations que subissent les protéines et les glucoprotéines tissulaires de la paroi artérielle au cours de l'athéromatose expérimentale.
- ces données trouvent une place de choix dans l'hypothèse métabolique énergétique que P. Mandel établit en 1956 pour l'évolution biochimique du cristallin (555) et qu'il étend, avec R. Fontaine et leurs collaborateurs (446, 561-566), à la transformation athéromateuse du tissu artériel.

La vitamine B6 tient sous sa dépendance une grande partie de l'activité enzymatique, non seulement pour assurer les transaminations, décarboxylations, clivages et condensations divers intéressant les aminoacides constitutifs de la substance fondamentale et des fibres de collagène ou du tissu élastique, mais aussi dans l'utilisation énergétique des glucides où la phosphorylase d'une part, l'aldolase d'autre part sont à coenzyme pyridoxal phosphate. Du moins formulons-nous la réserve que la participation de la pyridoxine à l'activité aldolasique n'est avancée qu'après confrontation des résultats obtenus par certains auteurs : il subsiste donc une hypothèque qu'il est indispensable de lever.

Intervenant dans un circuit métabolique déjà à mauvais rendement énergétique, la carence en pyridoxine peut à elle seule précipiter, voire induire l'évolution athéromateuse de l'intima artérielle, au même titre que d'autres facteurs, endogènes ou exogènes, aboutissant à une viciation semblable de ce circuit dont l'ATP représente le pivot. Tel serait le cas du diabète, des agressions toxiques ou infectieuses subies au cours de la vie, d'un déséquilibre alimentaire, pour ne citer que ces exemples.

S'il s'avère, comme H. A. Schroeder (77) en a émis l'idée, qu'une déficience en pyridoxine plus ou moins latente apparaît dans le contexte hygiéno-diététique où l'Homme assure son existence, et de façon plus accentuée qu'il y recherche plus de confort, la simple administration vitaminique suffit-elle à combattre les effets de l'athérosclérose ?

Dans le traitement des artérites chroniques oblitérantes des membres que nous avons entrepris, il est nécessaire d'opposer, à la probabilité du rôle anti-athéroscléreux de la pyridoxine, la notion de complications vasculaires tardives se greffant sur l'évolution de lésions irréversibles, fixées, organisées dont les manifestations débordent largement le cadre de l'intima artérielle initialement seule en cause.

Dans ces conditions, il est virtuellement impossible d'attendre de la pyridoxinothérapie un effet bénéfique appréciable, du moins dans le court délai imparti à notre expérimentation. Un échec semblable est recueilli par J. R. d'Eshougues et coll. (587) chez un Homme de 50 ans, alors que disparaissent les troubles fonctionnels dont souffrent 2 Femmes atteintes de maladie de Raynaud et une troisième présentant une poussée d'artérite digitale. La rapide amélioration de cas d'acrodynie infantile n'apporte pas de lumière sur le niveau auquel se situe l'action de la pyridoxine.

Nous en sommes réduit à épouser les hypothèses formulées par les auteurs qui nous ont devancé, sans pouvoir apporter une affirmation complémentaire.

Certes, toutes ces hypothèses métaboliques et biochimiques sont plausibles et très souvent étayées de faits précis ; de surcroît, elles s'intègrent aussi bien au phénomène de la "sénescence" artérielle (607) qui ne différerait de l'athérosclérose que par des degrés dans la rapidité et l'intensité de l'évolution, qu'au mécanisme de l'hypertonie artérielle (604) dont l'effet a une traduction énergétique certaine au niveau de la paroi vasculaire.

Quant à l'étude du métabolisme des constituants humoraux de l'athérosclérose, elle ne touche pas le fond du problème et l'effet de la pyridoxinothérapie, pour plus apparent qu'il puisse être selon les auteurs, ne permet pas de présumer de son intérêt pour combattre cette affection.

Dans le panorama des éléments biologiques du traitement de l'athérosclérose, 3 publications parmi les plus récentes donnent le ton en traduisant les difficultés devant lesquelles nous nous trouvons pour définir le rôle de la pyridoxine et l'intérêt de son administration aussi bien préventive que curative :

- J. Enselme (537) ne fait pas figurer la vitamine B6 dans sa classification biochimique des corps actifs sur la plaque d'athérosclérose.
- C. Jiménez-Díaz (627) la cite au hasard du texte dans les conseils qu'il réunit sur l'emploi des vitamines, et s'en rapporte à G. Weitzel et E. Buddecke (258) pour lui attribuer une action sur l'élément fibreux de la paroi, après avoir rappelé la potentialisation de l'effet hypocholestérolémiant de l'acide nicotinique ou d'une association de graisse insaturée, sitostérol et vitamine E.
- J. Loeper (628) attire au contraire l'attention sur l'intérêt de l'administration de la pyridoxine pour tenter de modifier le syndrome humoral de l'athérosclérose, en évoquant son rôle dans le métabolisme des lipides, et puise l'essentiel de son information auprès de J. F. Rinehart et L. D. Greenberg pour la mentionner parmi les substances capables de prévenir les lésions pariétales.

Loeper prend soin toutefois de souligner que les perspectives thérapeutiques qu'il passe en revue sont "plus des indications pour des recherches ultérieures que des notions précises immédiatement utilisables".

Nous faisons nôtre cette conclusion que l'auteur énonce après avoir volontiers défendu l'hypothèse étiopathogénique énergétique de l'athérome adoptée dans notre présent travail.

Nous terminerons en insistant sur la place qu'il est nécessaire de réserver à la pyridoxine dans le métabolisme glucido-proteidique dont le tissu artériel est le siège, suivant un processus énergétique qui lui est propre et dont la viciation pratiquement inévitable au cours de la vie aboutit à la constitution, au développement et à l'extension du processus athéromateux que la clinique est impuissante à déceler avant l'apparition de complications ischémiques.

Si la physiopathologie des artériopathies oblitérantes a retenu notre attention, c'est tout le problème de l'athérosclérose qui a été débattu dans notre travail en considérant l'étude du rôle métabolique de la pyridoxine, sinon comme l'élément fondamental, du moins comme une voie d'approche digne du plus grand intérêt.

Le dernier mot restera à l'hygiène préventive de l'athérosclérose dont les règles encore imprécises et mouvantes devraient pouvoir comporter un chapitre "Pyridoxine" que nous pensons fructueux.

CONCLUSIONS

I - Issue du noyau pyridinique qu'elle possède en commun avec la vitamine PP, la pyridoxine, ou vitamine B₆, présente des caractéristiques originales, en particulier un mécanisme d'action coenzymatique remarquablement stéréotypé : formation de complexes à structure de base de Schiff avec le substrat mis en jeu.

A l'exception de réactions d'oxydation, la pyridoxine peut être considérée à juste titre comme la vitamine du métabolisme des acides aminés, dont elle catalyse les transaminations décarboxylations, condensations, clivages, ...

Son intervention dans les métabolismes des lipides et des glucides est par contre moins bien élucidée. De la confrontation de nombreuses publications, nous avons retenu sa participation à deux types de réactions de condensation sur un mode comparable aux précédentes :

- type anhydride, responsable de l'allongement de la chaîne des acides gras à longue chaîne, aux lieu et place de leur désaturation pyridoxino-dépendante communément admise jusqu'ici ;
- type aldol, intervenant au stade fructose diphosphate du métabolisme glucidique et conférant à la pyridoxine une place de choix dans le processus énergétique correspondant.

Il subsiste néanmoins toute une série de contradictions et de controverses intéressantes :

- les sources de pyridoxine et la valeur de son apport alimentaire
- sa répartition dans l'organisme et les modalités de son utilisation
- le dépistage biologique de sa carence
- son rôle éventuel sur les caractéristiques de la physiopathologie vasculaire.

Les succès de la pyridoxinothérapie dans diverses atteintes du fonctionnement myocardique, parmi lesquelles certains cas d'insuffisance cardiaque, trouvent leur justification dans le rôle de la pyridoxine dans le métabolisme protidoglucidique.

Ce même rôle est suggéré à l'appui de l'hypothèse étiopathogénique pyridoxino-carentielle de l'athérosclérose, dont les éléments s'accordent volontiers avec les données histochimiques, expérimentales et épidémiologiques du problème, alors que le rôle de la pyridoxine dans le métabolisme lipidique, quoique intéressant, reste au deuxième plan.

II - Le comportement clinique et humoral de quatre malades athéroscléreuses âgées de 67 à 76 ans, souffrant d'artérite chronique oblitérante des membres, a été étudié au cours d'un traitement par la pyridoxine administrée à la dose de 1 à 2 g par jour pendant 1 à 2 mois.

L'état clinique de ces malades ne s'est pas modifié de façon réellement appréciable, du moins pendant le relativement court délai imparti à notre observation.

Les taux sanguins du cholestérol, des lipides et des phospholipides, les tests de Kunkel au phénol et de Burstein, le rapport β/α du lipidogramme, traduisent des variations dans le temps et une divergence des réponses suivant les malades, qui nous interdisent de conclure à l'effet bénéfique du traitement sur une série d'observations aussi peu importante.

Dans un cas de poussée artéritique avec dysprotidémie, le rapport A/G a été normalisé parallèlement à la vitesse de sédimentation globulaire, initialement accélérée. Le taux excessif des mucoprotéines a été influencé dans le même sens.

Dans les 2 cas suivis pour leur hyperuricémie, la pyridoxinothérapie a nettement fait baisser les valeurs initiales.

Tous ces résultats sont discutés à la lumière des publications antérieures. S'ils ne permettent pas d'apporter une affirmation complémentaire, du moins n'enlèvent-ils rien au rôle attribué à la pyridoxine dans l'étiopathogénie de l'athérosclérose.

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. L. BINET

Vu, le Président de thèse

Pr. F.-P. MERKLEN

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. GYORGY P. - Vitamin B2 and the pellagra-like dermatitis in Rats. (Nature, 1934, vol. 133, 498-499).
2. - - Investigations on the vitamin B2 complex.
I. The differentiation of lactoflavin and the " Rat antipellagra " factor. (Biochem.J., 1935, vol. 29, 741-759).
3. - - II. The distribution of lactoflavin and of the " pellagra-preventing factor "(vitamin B6) in natural products of animal origin. (Biochem. J., 1935, vol. 29, 760-766).
4. - - III. The inactivation of lactoflavin and vitamin B6 by visible light. (Biochem.J., 1935, vol. 29, 767-775).
5. HARRIS L.J. - Flavin and the pellagra-preventing factor as separate constituents of a complex vitamin B2. (Biochem.J., 1935, vol. 29, 776-781).
6. BIRCH T.W., GYORGY P. & HARRIS L.J. - The vitamin B2 complex. Differentiation of the antiblack-tongue and the " P.-P. " factors from lactoflavin and vitamin B6 (so-called " Rat pellagra " factor). Parts I. VI. (Biochem.J., 1935, vol. 29, 2830-2850).
7. THIERS H. - Les Vitamines. (1956. Masson, Paris).
8. HARRIS S.A. & FOLKERS K. - Synthetic vitamin B6. (Science, 1939, vol. 99, 347).
9. GYORGY P. & ECKARDT R.E. - Vitamin B6 and skin lesions in Rats. (Nature, 1939, vol. 144, 512).
0. Council on Pharmacy and Chemistry - Designations " pyridoxine " and " pyridoxine hydrochloride " for vitamin B6 and vitamin B6 hydrochloride. (J.A.M.A., 1940, vol. 114, 2387).
1. MÜLLER E.F., ZIMA O., JUNG F. & MOLL Th. - Biologischer Vergleich von synthetischem und natürlichem Adermin. (Naturwiss., 1939, vol. 27, 228-229).
2. REEDMAN E.J., SAMPSON W.L. & UNNA K. - Identity of natural and synthetic crystalline vitamin B6. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1940, vol. 43, 112-115).
3. SNELL E.E., GUIRARD B.M. & WILLIAMS R.J. - Occurrence in natural products of a physiologically active metabolite of pyridoxine. (J.Biol.Chem., 1942, vol. 143, 519-530).
4. SNELL E.E. - Effect of heat sterilization on growth-promoting activity of pyridoxine for *Streptococcus lactis* R. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1942, vol. 51, 356-358).
5. - - The vitamin activities of " pyridoxal " and " pyridoxamine ". (J.Biol.Chem., 1944, vol. 154, 313-314).
- 5^{bis} - - The vitamin B6 group. I. Formation of additional members from pyridoxine and evidence concerning their structure. (J.Am.Chem.Soc., 1944, vol. 66, 2082-2088).
6. SCHLENK F. & SNELL E.E. - Vitamin B6 and transamination. (J.Biol.Chem., 1945, vol. 157, 425-426).
7. SNELL E.E. & RANNEFELD A.N. - The vitamin B6 group. III. The vitamin activity of pyridoxal and pyridoxamine for various organisms. (J.Biol.Chem., 1945, vol. 157, 475-489).
8. SNELL E.E. - The vitamin B6 group. IV. Evidence for the occurrence of pyridoxamine and pyridoxal in natural products. (J.Biol.Chem., 1945, vol. 157, 491-505).
9. SARMA P.S., SNELL E.E. & ELVEHJEM C.A. - The vitamin B6 group. VIII. Biological assay of pyridoxal, pyridoxamine and pyridoxine. (J.Biol.Chem., 1946, vol. 165, 55-63).

20. HARRIS S.A., HEYL D. & FOLKERS K. - The structure and synthesis of pyridoxamine and pyridoxal. (*J.Biol.Chem.*, 1944, vol. 154, 315-316).
- 20^{bis}. - - - - - The vitamin B6 group. II. The structure and synthesis of pyridoxamine and pyridoxal. (*J.Am.Chem.Soc.*, 1944, vol. 66, 2088-2092).
21. GUNSALUS I.C., BELLAMY W.D. & UMBREIT W.W. - A phosphorylated derivative of pyridoxal as the coenzyme of tyrosine decarboxylase. (*J.Biol.Chem.*, 1944, vol. 155, 685-686).
22. BELLAMY W.D., UMBREIT W.W. & GUNSALUS I.C. - The function of pyridoxine : conversion of members of the vitamin B6 group into codecarboxylase. (*J.Biol.Chem.*, 1945, vol. 160, 461-472).
23. LICHSTEIN H.C., GUNSALUS I.C. & UMBREIT W.W. - Function of the vitamin B6 group: pyridoxal phosphate (codecarboxylase) in transamination. (*J.Biol.Chem.*, 1945, vol. 161, 311-320).
24. UMBREIT W.W., O'KANE D.J. & GUNSALUS I.C. - Mechanism of pyridoxal phosphate function in bacterial transamination. (*J.Bact.*, 1946, vol. 51, 576-577).
25. GALE E.F. & EPPS H.M.R. - Studies on bacterial amino-acid decarboxylases. 3. Distribution and preparation of codecarboxylase. (*Biochem.J.*, 1944, vol. 38, 250-256).
26. SCHLENK F. & FISHER A. - Studies on glutamic-aspartic acid transaminase. (*Arch. Biochem.*, 1947, vol. 12, 69-78).
27. Council on Pharmacy and Chemistry - Pyridoxine hydrochloride (vitamin B6). A status report. (*J.A.M.A.*, 1951, vol. 147, 322-325).
28. UNNA K. - Antidermatitic effect of vitamin B6 analogues. (*Proc.Soc.Exp.Biol. Med.*, 1940, vol. 43, 122-124).
29. VAN WAGTENDONK H.M. & WIBAUT J.P. - Eine Synthese von 2,4-Dimethyl-3-oxy-5-oxy-methyl-pyridin (4-Desoxyadermin). 52. Mitteilung über Derivate von Pyridin und Chinolin. (*Rec.Trav.Chim.Pays-Bas*, 1942, vol. 61, 728-734).
30. OTT W.H. - Antipyridoxine activity of 2,4-dimethyl-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-pyridine in the Chick. (*Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 1946, vol. 61, 125-127).
31. MUSHETT C.W. - Pathologic alterations resulting from the administration of 2,4-dimethyl-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-pyridine, an analogue of pyridoxine. (*Fed.Proc.*, 1947, vol. 6, 397).
32. EMERSON G.A. - The antivitamin B6 activity of desoxypyridoxine in the Rat. (*Fed.Proc.*, 1947, vol. 6, 406-407).
33. PORTER C.C., CLARK I. & SILBER R.H. - The effect of pyridoxine analogues on tryptophane metabolism in the Rat. (*J.Biol.Chem.*, 1947, vol. 167, 573-579).
34. BEILER J.M. & MARTIN G.J. - Inhibition of the action of tyrosine decarboxylase by phosphorylated desoxypyridoxine. (*J.Biol.Chem.*, 1947, vol. 169, 345-347).
35. UMBREIT W.W. & WADDELL J.G. - Mode of action of desoxypyridoxine. (*Proc.Soc. Exp.Biol.Med.*, 1949, vol. 70, 293-299).
36. LEPKOVSKY S. & NIELSEN E. - A green pigment-producing compound in urine of pyridoxine-deficient Rats. (*J.Biol.Chem.*, 1942, vol. 144, 135-138).
37. LEPKOVSKY S., ROBOZ E. & HAAGEN-SMIT A.J. - Xanthurenic acid and its rôle in the tryptophane metabolism of pyridoxine-deficient Rats. (*J.Biol.Chem.*, 1943, vol. 149, 195-201).
38. REID D.F., LEPKOVSKY S., BONNER D. & TATUM E.L. - The intermediary metabolism of tryptophane in pyridoxine-deficient Rats. (*J.Biol.Chem.*, 1944, vol. 155, 299-303).

39. MILLER E.C. & BAUMANN C.A. - Relative effects of casein and tryptophane on the health and xanthurenic acid excretion of pyridoxine-deficient Mice. (*J.Biol.Chem.*, 1945, vol. 157, 551-562).
40. GREENBERG L.D., BOHR D.F., McGRATH H. & RINEHART J.F. - Xanthurenic acid excretion in the human subject on a pyridoxine-deficient diet. (*Arch. Biochem.*, 1949, vol. 21, 237-239).
41. MUELLER J.F. & VILTER R.W. - Pyridoxine deficiency in human beings induced with desoxypyridoxine. (*J.Clin.Invest.*, 1950, vol. 29, 193-201).
42. GLAZER H.S., MUELLER J.F., THOMPSON C., HAWKINS V.R. & VILTER R.W. - A study of urinary excretion of xanthurenic acid and other tryptophan metabolites in human beings with pyridoxine deficiency induced by desoxypyridoxine (*Arch.Bioch.biophys.*, 1951, vol. 33, 243-251).
43. VILTER R.W., MUELLER J.F., GLAZER H.S., JARROLD T., ABRAHAM J., THOMPSON C. & HAWKINS V.R. - The effect of vitamin B6 deficiency induced by desoxypyridoxine in human beings. (*J.Lab.Clin.Med.*, 1953, vol. 42, 335-357).
44. VILTER R.W., BIEHL J.P., MUELLER J.F. & FRIEDMAN Ben I. - Some abnormalities of vitamin B6 metabolism in human beings. (*Fed.Proc.*, 1954, vol. 13, 776-779).
45. VERGA G. - Ricerche sul metabolismo del triptofano in neuropazienti. Eliminazione di acido xanturenico dopo carico di triptofano. Importanza della piridoxina in neuropatologia. (*Acta Vitamin.*, 1951, vol. 5, 62-66).
46. VANDELLI I. - Ricerche sperimentali intorno alla vitamina B6 in campo ostetrico e ginecologico : la eliminazione dell'acido xanturenico nella donna gravida e non gravida, dopo carico di triptofano. (*Acta Vitamin.*, 1951, vol. 5, 55-61).
47. SPRINCE H., LOWY R.S., FOLSOME C.E. & BEHRMAN J.S. - Studies on the urinary excretion of "xanthurenic acid" during normal and abnormal pregnancy : a survey of the excretion of "xanthurenic acid" in normal non pregnant, normal pregnant, pre-eclamptic and eclamptic Women. (*Am.J. Obst.Gyn.*, 1951, vol. 62, 84-92).
48. WACHSTEIN M. & GUDAITIS A. - Disturbance of vitamin B6 metabolism in pregnancy. (*J.Lab.Clin.Med.*, 1952, vol. 40, 550-557).
49. BIEHL J.P. & VILTER R.W. - Effect of isoniazid on vitamin B6 metabolism; its possible significance in producing isoniazid neuritis. (*Proc.Soc. Exp.Biol.Med.*, 1954, vol. 85, 389-392).
50. WACHSTEIN M. & GUDAITIS A. - Disturbance of vitamin B6 metabolism in pregnancy. III. Abnormal vitamin B6 load test. (*Am.J.Obst.Gyn.*, 1953, vol. 66, 1207-1213).
51. SCUDI J.V., KOONES H.F. & KERESZTESY J.C. - Urinary excretion of vitamin B6 in the Rat. (*Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 1940, vol. 43, 118-122).
52. SPIES T.D., LADISCH R.K. & BEAN W.B. - Vitamin B6 (pyridoxin) deficiency in human beings. Further studies, with special emphasis on the urinary excretion of pyridoxin. (*J.A.M.A.*, 1940, vol. 115, 839-840).
53. BENHAMOU E. - L'avitaminose B6. (*Algérie Med.*, 1958, vol. 62, 37-44).
54. DUCHESNAY G. - Nouvelles indications thérapeutiques de la pyridoxine (vitamine B6). (*L'Hôpital(Paris)*, 1959, vol. 47, 227-228).
55. LEBEAU P. & JANOT M.-M. - *Traité de Pharmacie Chimique. Tome III.* (1955-1956. Masson, Paris).
56. THORPE 's Dictionary of Applied Chemistry. Vol. X. (4^{ed.}, 1950. Longmans & Green, London).

57. POLONOVSKI M., BOULANGER P., MACHEBOEUF M. & ROCHE J. - Biochimie Médicale. (6^eéd., 1959-1961. Masson, Paris).
58. SNELL E.E. - Chemical structure in relation to biological activities of vitamin B₆. (Vit. and Horm., 1958, vol. 16, 77-125).
59. RABINOWITZ J.C. & SNELL E.E. - Vitamin B₆ antagonists and growth of microorganisms. I. 4-desoxypyridoxine. (Arch.Bioch.Biophys., 1953, vol. 43, 399-407).
60. -
II. 5-desoxypyridoxal and related compounds. (Arch.Bioch.Biophys., 1953, vol. 43, 408-415).
61. SAKURAGI T. & KUMMEROW F.A. - The behavior of various antivitamin B₆ in *Saccharomyces carlsbergensis*. (Arch.Bioch.Biophys., 1959, vol. 82, 89-98).
62. SAKURAGI T., ARGOUEDELIS C. & KUMMEROW F.A. - Some effects of antagonists and analogs of vitamin B₆ in Yeast. (Arch.Bioch.Biophys., 1960, vol. 89, 160-166).
63. BOONE I.U. & WOODWARD K.T. - Relationship of pyridoxine and its derivatives to the mechanism of action of isoniazid. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1953, vol. 84, 292-296).
64. MAURON J. & BUJARD E. - Antagonisme entre isonicotinylhydrazide, cuivre et pyridoxal dans la transamination. Substitution du pyridoxal par des analogues de structure. (Bull.Soc.Chim.Belges, 1956, vol. 65, 140-152).
65. MAKINO K., KINOSHITA T., SASAKI T. & SHIOI T. - "Atoxopyrimidine". (Nature, 1954, vol. 173, 34-35).
66. MAKINO K., KINOSHITA T., ARAMAKI Y. & SHINTANI S. - Atoxopyrimidine action of vitamins of B₆ group. (Nature, 1954, vol. 174, 275-276).
67. MAKINO K. & KOIKE M. - Competitive inhibition of pyridoxal phosphate action by toxopyrimidine phosphate in the tyrosine decarboxylase system (anti-coenzyme). (Enzymol., 1954, vol. 17, 157-163).
68. HARRIS D.L. - Interaction of thiamine and pyridoxine in *Neurospora*. II. Competition between pyridoxine and the pyrimidine precursor of thiamine. (Arch.Bioch.Biophys., 1956, vol. 60, 35-43).
69. SHINTANI S. - Studies on antivitamin B₆ activity of toxopyrimidine. (J.Vitamin: 1956, vol. 2, 185-192).
70. SAKURAGI T. & KUMMEROW F.A. - The vitamin B₆ derivatives structurally analogous to thiamine and their biological activity. (Arch.Bioch.Biophys., 1957, vol. 71, 303-310).
71. NISHIZAWA Y., KODAMA T. & KOOKA T. - Histological investigations on the liver - disturbing action of 2-methyl-4-amino-5-hydroxymethyl-pyrimidine. (J.Vitamin., 1957, vol. 3, 309-321).
72. COURSIN D.B. - Present status of vitamin B₆ metabolism. (Am.J.Clin.Nutr., 1961, vol. 9, 304-314).
73. RABINOWITZ J.C. & SNELL E.E. - The vitamin B₆ group. XIV. Distribution of pyridoxal, pyridoxamine, and pyridoxine in some natural products. (J. Biol.Chem., 1948, vol. 176, 1157-1167).
74. - - - Vitamin B₆ group. XV. Urinary excretion of pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxine, and 4-pyridoxic acid in human subjects. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1949, vol. 70, 235-240).
75. BOISSIER J.-R. - La pyridoxine. Importance biologique, perspectives thérapeutiques. (Presse Med., 1959, vol. 67, 1395-1397).

76. FASELLA P., LIS H., SILIPRANDI N. & BACLIONI C. - Electrophoretic and chromatographic study of some chemical transamination reactions involving vitamin B₆. (*Bioch.Biophys.Acta*, 1957, vol. 23, 417-428).
77. SCHROEDER H.A. - Is atherosclerosis a conditioned pyridoxal deficiency ? (*J. Chronic.Dis.*, 1955, vol. 2, 28-41).
78. PERRY H.M.Jr., TEITLEBAUM S. & SCHWARTZ P.L. - Effects of antihypertensive agents on amino acid decarboxylation and amine oxidation. (*Fed.Proc.*, 1955, vol. 14, 113-114).
79. SILIPRANDI N., SILIPRANDI D. & LIS H. - Separation and determination of vitamin B₆ group (pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxal-phosphate and pyridoxamine-phosphate) (*Bioch.Biophys.Acta*, 1954, vol.14, 212-218).
80. DUGGAN D.E., BOWMAN R.L., BRODIE B.B. & UDENFRIEND S. - A spectrophotofluorometric study of compounds of biological interest. (*Arch.Bioch.Biophys.*, 1957, vol. 68, 1-14).
81. COURSIN D.B. & BROWN V.C. - Measurement of compounds of vit. B₆ group in blood. (*Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 1958, vol. 98, 315-318).
82. SCEMAMA M. - Dosage de la pyridoxine (vitamine B₆) dans l'urine. (*Ann.Biol. Clin.*, 1956, vol. 14, 363-368).
83. BENHAMOU E. & LACROIX R. - L'épreuve de pyridoxinurie provoquée chez le sujet normal et pathologique. (*C.R.Soc.Biol.*, 1957, vol. 151, 329-332).
84. BENHAMOU E. & AMOUCH P. - La détermination de la vitamine B₆ et de ses composants dans les urines par l'électrophorèse sur papier. (*C.R.Soc. Biol.*, 1959, vol. 153, 307-311).
85. - - - L'électrophorèse de masse pour le dépistage des carences en vitamine B₆. (*C.R.Soc.Biol.*, 1959, vol. 153, 1211-1213).
86. BOXER G.E., PRUSS M.P. & GOODHART R.S. - Pyridoxal-5-phosphoric acid in whole blood and isolated leukocytes of Man and animals. (*J.Nutr.*, 1957, vol. 63, 623-636).
87. WACHSTEIN M., MOORE C. & GRAFFEO L.W. - Pyridoxal phosphate (B₆-al-P₀₄) levels of circulating leukocytes in maternal and cord blood. (*Proc.Soc. Exp.Biol.Med.*, 1957, vol. 96, 326-328).
88. MEISTER A. & TICE S.V. - Transamination from glutamine to α -keto acids. (*J. Biol.Chem.*, 1950, vol. 187, 173-187).
89. MEISTER A., SOBER H.A., TICE S.V. & FRASER P.E. - Transamination and associated deamidation of asparagine and glutamine. (*J.Biol.Chem.*, 1952, vol. 197, 319-330).
90. MEISTER A., MORRIS H.P. & TICE S.V. - Effect of vitamin B₆ deficiency on hepatic transaminase and cysteine desulhydrase systems. (*Proc.Soc.Exp. Biol.Med.*, 1953, vol. 82, 301-304).
91. KARMEN A., WROBLEWSKI F. & LADUE J.S. - Transaminase activity in human blood. Appendix : KARMEN A. - A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. (*J.Clin. Invest.*, 1955, vol. 34, 126-133).
92. EISENSTEIN A.B. - Relationship of vitamin B₆ to adrenocortical function in the Rat. (*Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 1959, vol. 100, 111-114).

93. SWAMINATHAN M. - Chemical estimation of vitamin B₆ in foods by means of the diazo reaction and the phenol reagent. (Nature, 1940, vol. 145, 780).
94. ATKIN L., SCHULTZ A.S., WILLIAMS W.L. & FREY C.N. - Yeast microbiological methods for determination of vitamins. Pyridoxine. (Industr. Engin.Chem., Anal.Ed., 1943, vol. 15, 141-144).
95. MCINTIRE J.M., SCHWEIGERT B.S. & ELVEHJEM C.A. - The choline and pyridoxine content of meats. (J.Nutr., 1944, vol. 28, 219-223).
96. RABINOWITZ J.C. & SNELL E.E. - Vitamin B₆ group. Extraction procedures for the microbiological determination of vitamin B₆. (Industr. Engin.Chem., Anal.Chem., 1947, vol. 19, 277-280).
97. SARMA P.S., SNELL E.E. & ELVEHJEM C.A. - The bioassay of vitamin B₆ in natural materials. (J.Nutr., 1947, vol. 33, 121-128).
98. YANO M. & FUJITA A. - The synthesis of vitamins by intestinal bacteria and the effect of cellulose. (J.Vitamin., 1956, vol. 2, 209-215).
99. M^{me} RANDOIN L., LE GALLIC P., DUPUIS Y., BERNARDIN A. en coll. avec DUCHÈNE G. & BRUN P. - Tables de Composition des Aliments. (3^e éd., 1961. Lanore, Paris).
100. TEPLY L.J., STRONG F.M. & ELVEHJEM C.A. - Nicotinic acid, pantothenic acid and pyridoxine in Wheat and Wheat products. (J.Nutr., 1942, vol. 24, 167-174).
101. BARTON-WRIGHT E. - The microbiological assay of pyridoxine. (Biochem.J., 1945, vol. 39, Proc.Biochem.Soc., X-XI).
102. HINTON J.J.C., PEERS F.G. & SHAW B. - The B-vitamins in Wheat: the unique aleurone layer. (Nature, 1953, vol. 172, 993-995).
103. RANDOIN L., SIMONNET H. & CAUSERET J. - Vitamines. (5^e éd., 1957, A. Colin, Paris).
104. HODSON A.Z. - The pyridoxine content of fresh, pasteurized, evaporated, and dried milk. (J.Nutr., 1944, vol. 27, 415-418).
105. MACY I.G. - Composition of human colostrum and milk. (Am.J.Dis.Child., 1949, vol. 78, 589-603).
106. HASSINEN J.B., DURBIN G.T. & BERNHART F.W. - The vitamin B₆ content of milk products. (J.Nutr., 1954, vol. 53, 249-257).
107. KARLIN R. - Recherches sur les vitamines dans le lait de Femme. Variation de la teneur en vitamine B₆ au cours de la lactation. Comparaison avec le lait bovin. (C.R.Soc.Biol., 1959, vol. 153, 127-131).
108. KARLIN R. & PORTAFAIX D. - Sur la teneur en vitamine B₆ du lait de Vache. Variations du taux vitaminique sous l'influence de divers facteurs. (C.R.Soc.Biol., 1960, vol. 154, 623-627).
109. Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics. - Composition of milks. (Pediatrics, 1960, vol. 26, 1039-1049).
110. HURLEY N.A. & STEWART R.A. - The vitamin B₆ content of infant foods. (Pediatrics, 1960, vol. 26, 679-683).
111. IVES M., POLLARD A.E., ELVEHJEM C.A. & STRONG F.M. - The nutritive value of canned foods. XVII. Pyridoxine, biotin and "folic acid". (J.Nutr., 1946, vol. 31, 347-353).
112. CHESLOCK K.E. & MCCULLY M.T. - Response of human beings to a low-vitamin B₆ diet. (J.Nutr., 1960, vol. 70, 507-513).
113. LUSHBOUGH C.H., WEICHMAN J.M. & SCHWEIGERT B.S. - The retention of vitamin B₆ in meat during cooking. (J.Nutr., 1959, vol. 67, 451-459).
114. M^{me} KARLIN R. - Sur le taux de vitamine B₆ dans les fromages. Variations au cours de la maturation. (Int.Z.Vitaminf., 1961, vol. 31, 176-184).
115. HOCHBERG M., MELNICK D. & OSER B.L. - On the stability of pyridoxine. (J.Biol.Chem., 1944, vol. 155, 129-136).

116. EPLEY H.C. - An experimental study of the photochemical destruction of pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆). (*Am.J.Pharm.*, 1945, vol. 117, 265-271).
117. CUNNINGHAM E. & SNELL E.E. - The vitamin B₆ group. VI. The comparative stability of pyridoxine, pyridoxamine, and pyridoxal. (*J.Biol.Chem.*, 1945, vol. 158, 491-495).
118. HARRIS S.A. - Chemistry of vitamin B₆. IV. Reactions in solutions at elevated temperatures. (*J.Am.Chem.Soc.*, 1941, vol. 63, 3363-3367).
119. MITCHELL H.H., HAMILTON T.S. & BEADLES J.R. - The nutritional effects of heat on food proteins, with particular reference to commercial processing and home cooking. (*J.Nutr.*, 1949, vol. 39, 413-425).
120. MITCHELL H.H. & BEADLES J.R. - The effect of storage on the nutritional qualities of the proteins of Wheat, Corn and Soybeans. (*J.Nutr.*, 1949, vol. 39, 463-484).
121. LINKSWILER H. & REYNOLDS M.S. - Urinary and fecal elimination of B₆ and 4-pyridoxic acid on three levels of intake. (*J.Nutr.*, 1950, vol. 41, 523-532).
122. MÖLLER P. - Investigations on the metabolism of vitamin B₆. (*Acta Physiol.Scand.* 1951, vol. 23, 47-54).
123. BOOHER L.E. & BEHAN I.T. - Nutrient analyses of United States food supplies. (*J.Nutr.*, 1949, vol. 39, 495-515).
124. HARDING R.S., PLOUGH I.C. & FRIEDEMANN T.E. - The effect of storage on the vitamin B₆ content of a packaged Army ration, with a note on the human requirement for the vitamin. (*J.Nutr.*, 1959, vol. 68, 323-331).
125. LEITCH I. & HEPBURN A. - Pyridoxine : metabolism and requirement. (*Nutr.Abstr. Rev.*, 1961, vol. 31, 389-401).
126. GREENBERG L.D. & RINEHART J.F. - Studies on the blood pyridoxine of vitamin B₆ deficient Monkeys. (*Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 1949, vol. 70, 20-25).
127. MARSH M.E., GREENBERG L.D. & RINEHART J.F. - The relationship between pyridoxine ingestion and transaminase activity. I. Blood hemolysates. (*J.Nutr.*, 1955, vol. 56, 115-127).
128. CHESLOCK K.E. - The influence of diet upon tissue concentration of vitamin B₆. (*J.Nutr.*, 1958, vol. 65, 53-61).
129. BROWN R.A. & STURTEVANT M. - The vitamin requirements of the growing Rat. (*Vit. and Horm.*, 1949, vol. 7, 171-199).
130. PARRISH W.P., LOY H.W.Jr. & KLINE O.L. - Further studies on the yeast method for vitamin B₆. (*J.Ass.Off.Agric.Chem.*, 1956, vol. 39, 157-166).
131. BABCOCK M.J. - Serum glutamic-oxalacetic transaminase activity of vitamin B₆ - deficient Rats. (*J.Nutr.*, 1959, vol. 67, 205-212).
132. FUJITA A. & FUJINO K. - Fluorometric determination of vitamin B₆. IV. Fractional determination of vitamin B₆ components and 4-pyridoxic acid in the urine. (*J.Vitamin.*, 1955, vol. 1, 290-296).
133. RANKE E., TAUBER S.A., HORONICK A., RANKE B., GOODHART R.S. & CHOW B.F. - Vitamin B₆ deficiency in the aged. (*J.Geront.*, 1960, vol. 15, 41-44).
134. GLENDENING M.B., COHEN A.M. & PAGE E.W. - Influence of pyridoxine on transaminase activity of human placenta, maternal and fetal blood. (*Proc. Soc.Exp.Biol.Med.*, 1955, vol. 90, 25-28).
135. CHOW B.F. & OKUDA K. - Transfer of vitamins from mother to fetus. (*J.A.M.A.*, 1960, vol. 172, 422-426).

136. SARETT H.P. - A study of the measurement of 4-pyridoxic acid in urine. (J. Biol.Chem., 1951, vol. 189, 769-777).
137. FUJITA A., MATSUURA K. & FUJINO K. - Fluorometric determination of vitamin B6. I. Determination of pyridoxine. (J.Vitamin., 1955, vol. 1, 267-274).
138. FUJITA A., FUJITA D. & FUJINO K. - Fluorometric determination of vitamin B6. II. Determination of pyridoxamine. (J.Vitamin., 1955, vol. 1, 275-278).
139. - III. Fractional determination of pyridoxal and 4-pyridoxic acid. (J.Vitamin., 1955, vol. 1, 279-289).
140. SHEPPARD E.C. & McHENRY E.W. - The pyridoxine content of tissues of Rats fed various diets. (J.Biol.Chem., 1946, vol. 165, 649-655).
141. WAYNE L., WILL J.J., FRIEDMAN Ben I., BECKER L.S. & VILTER R.W. - Vitamin B6 in internal medicine. (Arch.Int.Med., 1958, vol. 101, 143-155).
142. JOHNSON B.C., HAMILTON T.S. & MITCHELL H.H. - The excretion of pyridoxine, "pseudopyridoxine", and 4-pyridoxic acid in the urine and sweat of normal individuals. (J.Biol.Chem., 1945, vol. 158, 619-623).
143. SCUDI J.V., UNNA K. & ANTOPOL W. - A study of the urinary excretion of vitamin B6 by a colorimetric method. (J.Biol.Chem., 1940, vol. 135, 371-376).
144. REDDY S.K., REYNOLDS M.S. & PRICE J.M. - The determination of 4-pyridoxic acid in human urine. (J.Biol.Chem., 1958, vol. 233, 691-696).
145. VILTER R.W. - Vitamin B6 in medical practice. (J.A.M.A., 1955, vol. 159, 1210-1213).
146. BESSEY O.A. - Role of vitamins in the metabolism of amino acids. (J.A.M.A., 1957, vol. 164, 1224-1229).
147. AKEDO H., SUGAWA T., YOSHIKAWA S. & SUDA M. - Intestinal absorption of amino acids. I. The effect of vitamin B6 on the absorption of L-amino acids through the intestine. (J.Biochem., 1960, vol. 47, 124-130).
148. HAGIHIRA H., OGATA N., TAKEDATSU N. & SUDA M. - Intestinal absorption of amino acids. III. Interference between amino acids during intestinal absorption. (J.Biochem., 1960, vol. 47, 139-143).
149. MEISTER A. - Biochemistry of the Amino Acids. (1957, Acad.Press, New York).
150. KUCHINSKAS E.J., HORVATH A. & Du VIGNEAUD V. - An anti-vitamin B6 action of L-penicillamine. (Arch.Bioch.Biophys., 1957, vol. 68, 69-75).
151. LIN E.C.C., CIVEN M. & KNOX W.E. - Effect of vitamin B6 deficiency on the basal and adapted levels of Rat liver tyrosine and tryptophan transaminases. (J.Biol.Chem., 1958, vol. 233, 1183-1185).
152. BRIN M., TAI M., OSTASHEVER A.S. & KALINSKY H. - The relative effects of pyridoxine deficiency on two plasma transaminases in the growing and in the adult Rat. (J.Nutr., 1960, vol. 71, 416-420).
153. WHITE J., STANDER R.S., DAYTON A. & DAVID P. - Vitamin B6 and utilization of some keto and hydroxy acids for growth by the Rat. (Fed. Proc., 1953, vol. 12, 289-290).
154. BINKLEY F., CHRISTENSEN G.M. & JENSEN W.N. - Pyridoxine and the transfer of sulfur. (J.Biol.Chem., 1952, vol. 194, 109-113).
155. ANDRUS S.B., GERSHOFF S.N. & FARAGALLA F.F. - Calcium oxalate renal calculi induced in Rats by vitamin B6 deficiency. (Am.J.Path., 1959, vol. 35, 671-672).
156. CALHOUN W.K., JENNINGS R.B. & BRADLEY W.B. - Calcium oxalate excretion and hematuria in vitamin B6 - deficient Rats fed phthalylsulfathiazole. (J.Nutr., 1959, vol. 67, 237-251).

157. ASHWOOD-SMITH M.J. & SMITH A.D. - Rat brain glutathione and pyridoxine deficiency. (*Nature*, 1959, vol. 184, 2028-2029).
158. WIJESUNDERA S., CROSS M.J. & WOODS D.D. - Vitamin B6 and glycine in the synthesis of methionine by suspensions of *Escherichia coli*. (*J. Gen.Microb.*, 1960, vol. 22, 786-796).
159. DANIEL L.J. - Inhibitors of vitamins of the B complex. (*Nutr.Abstr.Rev.*, 1961, vol. 31, 1-13).
160. CRASTES DE PAULET A. & PETIT R. - Effet du L(-)tryptophane sur la carence en vitamine B6 déterminée par l'isoniazide. (*C.R.Soc.Biol.*, 1960, vol. 154, 161-165).
161. TOWER D.B. - Neurochemical aspects of pyridoxine metabolism and function. (*Am.J.Clin.Nutr.*, 1956, vol. 4, 329-345).
162. SNYDERMAN S.E., CARRETERO R. & HOLT L.E.Jr. - Pyridoxine deficiency in the human being. (*Fed.Proc.*, 1950, vol. 9, 371-372).
163. HUNT A.D.Jr., STOKES J.Jr., McCrory W.W. & STROUD H.H. - Pyridoxine dependency : report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. (*Pediatrics*, 1954, vol. 13, 140-145).
164. MARIE J., HENNEQUET A., LYON G., DEBRIS P. & Le BALLE J.-C. - Les crises convulsives pyridoxino-sensibles du nouveau-né et du nourrisson. (*Ann.Ped.*, 1959, vol. 35, 197-207).
165. SCRIVER C.R. - Vitamin B6 - dependency and infantile convulsions. (*Pediatrics*, 1960, vol. 26, 62-74).
166. WILLIAMS H.L. & WIEGAND R.G. - Xanthurenic acid excretion and possible pyridoxine deficiency produced by isonicotinic acid hydrazide and other convulsant hydrazides. (*J.Pharm.Exp.Therap.*, 1960, vol. 128, 344-348).
167. ROBERTS E., BAXTER C.F. & EIDELBERG E. - Some aspects of cerebral metabolism and physiology of γ -aminobutyric acid. in TOWER D.B. & SCHADÉ J.P., *Structure and Function of the Cerebral Cortex*. (1960, 392-404. Elsevier, Amsterdam).
168. BAXTER C.F. & ROBERTS E. - Gamma-aminobutyric acid and cerebral metabolism. in BRADY R.O. & TOWER D.B., *The Neurochemistry of Nucleotides and Amino Acids*. (1960, 127-145. Wiley, New York).
169. PETERS E.L. & TOWER D.B. - Glutamic acid and glutamine metabolism in cerebral cortex after seizures induced by methionine sulfoximine. (*J. Neurochem.*, 1959, vol. 5, 80-90).
170. KNAPP A. - Über eine neue, hereditäre, von Vitamin-B6 abhängige Störung im Tryptophan-Stoffwechsel. (*Clin.Chim.Acta*, 1960, vol. 5, 6-13).
171. - - Über einen Versuch mit einer Vitamin-B6-armen Kost bei Personen mit einer essentiellen Störung im Tryptophan-Stoffwechsel. in PEETERS H., *Protides of the Biological Fluids*. (1961, 328-333. Elsevier, Amsterdam).
172. JEROME H., LEJEUNE J. & TURPIN R. - Etude de l'excrétion urinaire de certains métabolites du tryptophane chez les enfants mongoliens. (*C.R.Acad.Sci.*, 1960, vol. 251, 474-476).
173. HIRTZ G. - Effets de la pyridoxine dans le traitement des retards d'évaluation psychique. (*Thérapie*, 1960, vol. 15, 1221-1223).
174. YANOFSKY C. - The tryptophan synthetase system. (*Bact.Rev.*, 1960, vol. 24, 221-245).
175. QUASTEL J.H. - Carbohydrate - amino acid interrelations in brain cortex in vitro. The effects, thereon, of drugs affecting the nervous system. in TOWER D.B. & SCHADÉ J.P., *Structure and Function of the Cerebral Cortex*. (1960, 374-385. Elsevier, Amsterdam).

176. AXELROD A.E. & HOPPER S. - Effects of pantothenic acid, pyridoxine and thiamine deficiencies upon antibody formation to influenza virus PR-8 in Rats. (*J.Nutr.*, 1960, vol. 72, 325-330).
177. BEATON J.R., BEARE J.L., WHITE J.M. & McHENRY E.W. - Studies on vitamin B6. I. Biochemical changes in vitamin B6 deficiency in Rats. (*J. Biol.Chem.*, 1953, vol. 200, 715-721).
178. BROWN M.L. & PIKE R.L. - Blood volume and serum protein in the deoxypyridoxine - fed Rat during pregnancy. (*J.Nutr.*, 1960, vol. 71, 191-199).
179. VORIS L. & MOORE H.P. - Thiamine, riboflavin, pyridoxine and pantothenate deficiencies as affecting the body composition of the albino Rat. (*J.Nutr.*, 1943, vol. 25, 7-16).
180. BEATON J.R., BEARE J.L., BEATON G.H., CALDWELL E.F., OZAWA G. & McHENRY E.W. - Studies on vitamin B6. V. Chronological sequence of biochemical defects in the vitamin B6-deprived Rat. (*J.Biol.Chem.*, 1954, vol. 207, 385-391).
181. CERECEDO L.R. & FOY J.R. - Protein intake and pyridoxin deficiency in the Rat. (*Arch.Biochem.*, 1944, vol. 5, 207-210).
182. HAWKINS W.W., Mac FARLAND M.L. & McHENRY E.W. - Nitrogen metabolism in pyridoxine insufficiency. (*J.Biol.Chem.*, 1946, vol. 166, 223-229).
183. COTTET J. - Régime alimentaire et athérosclérose. (*Sem.Hôp.*, 1958, vol. 34, 1644-1647).
184. McHENRY E.W. & GAVIN G. - The B vitamins and fat metabolism. IV. The synthesis of fat from protein. (*J.Biol.Chem.*, 1941, vol. 138, 471-475).
185. BRADY R.O. & KOVAL G.J. - Biosynthesis of sphingosine in vitro. (*J.Am.Chem. Soc.*, 1957, vol. 79, 2648-2649).
186. - - - The enzymatic synthesis of sphingosine. (*J.Biol. Chem.*, 1958, vol. 233, 26-31).
187. BRADY R.O., FORMICA J.V. & KOVAL G.J. - The enzymatic synthesis of sphingosine. II. Further studies on the mechanism of the reaction. (*J.Biol.Chem.*, 1958, vol. 233, 1072-1076).
188. HOFFMANN-OSTENHOF O. - Transferases. (*Annual Rev.Biochem.*, 1960, vol. 29, 73-104).
189. CARTER C.W. & PHIZACKERLEY P.J.R. - The influence of pyridoxine on fat metabolism in the Rat. (*Biochem.J.*, 1951, vol. 49, 227-232).
190. KIRSCHMAN J.C. & CONIGLIO J.G. - The role of pyridoxine in the metabolism of polyunsaturated fatty acids in Rats. (*J.Biol.Chem.*, 1961, vol. 236, 2200-2203).
191. JOHNSTON P.V., KOPACZYK K.C. & KUMMEROW F.A. - Effect of pyridoxine deficiency on fatty acid composition of carcass and brain lipids in the Rat. (*J.Nutr.*, 1961, vol. 74, 96-102).
192. WITTEN P.W. & HOLMAN R.T. - Polyethenoid fatty acid metabolism. VI. Effect of pyridoxine on essential fatty acid conversions. (*Arch.Bioch. Biophys.*, 1952, vol. 41, 266-273).
193. BIRCH T.W. & GYÖRGY P. - A study of the chemical nature of vitamin B6 and methods for its preparation in a concentrated state. (*Biochem. J.*, 1936, vol. 30, 304-315).
194. SHERMAN H. - Pyridoxine and fat metabolism. (*Vit. and Horm.*, 1950, vol. 8, 55-68).
195. DEUEL H.J., Jr. - The Lipids. Vol. III. Biochemistry. (1957. Interscience, New York).
196. QUACKENBUSH F.W. & STEENBOCK H. - Body fats in Rat acrodynia. (*J.Nutr.*, 1942, vol. 24, 393-398).
197. MEDES G. & KELLER D.C. - Essential fatty acid metabolism. I. Essential fatty acid content of Rats on fat-free and pyridoxine-free diets. (*Arch.Biochem.*, 1947, vol. 15, 19-29).

198. SHERMAN H., CAMPLING L.M. & HARRIS R.S. - Pyridoxine and fats in metabolism. (Fed.Proc., 1950, vol. 9, 371).
199. MEDES G., MANN M.V. & HUNTER J.B. - Dienoic acid contents of Rats with linoleic acid and pyridoxine deficiencies. (Arch.Bioch.Biophys., 1951, vol. 32, 70-79).
200. CHAMPOUGNY J. & LE BRETON E. - L'amide nicotinique, la pyridoxine et l'acide pantothénique, vitamines du groupe B, sont des coenzymes de la déhydrogénase des acides gras supérieurs. (C.R.Soc.Biol., 1947, vol. 141, 43-45).
201. - - Recherches sur le mécanisme d'action de l'amide nicotinique, de la pyridoxine et de l'acide pantothénique comme coenzymes de la déhydrogénase des acides gras supérieurs. (C.R.Soc.Biol., 1947, vol. 141, 45-48).
202. LE BRETON E. & CHAMPOUGNY-CLEMENT J. - La désaturase des acides gras supérieurs. (Arch.Sci.Physiol., 1948, vol. 2, 243-255).
203. JACOB A. & PASCAUD M. - Sur la phosphorylation des acides gras supérieurs nécessaire à leur désaturation par l'enzyme de Lang. (C.R.Soc. Biol., 1949, vol. 143, 1476-1478).
204. JACOB A. - Décomposition en ses divers constituants du système enzymatique de désaturation des acides gras supérieurs. (C.R.Soc.Biol., 1953, vol. 147, 1044-1046).
205. Mlle JACOB A. - Répartition du système de désaturation des acides gras supérieurs au niveau des structures dans la cellule hépatique du Rat normal. (C.R.Acad.Sci., 1953, vol. 237, 101-103).
206. - - Rôle de l'hypoxanthine dans la désaturation des acides gras supérieurs. (C.R.Acad.Sci., 1956, vol. 242, 2180-2182).
207. BLOOMFIELD D.K. & ELOCH K. - The formation of Δ^9 -unsaturated fatty acids. (J.Biol.Chem., 1960, vol. 235, 337-345).
208. MEAD J.F. - in ELOCH K., Lipide Metabolism. (1960, 41-68. Wiley, New York).
209. OLSON R.E. - Nutrition. (Annual Rev.Biochem., 1959, vol. 28, 467-498).
210. MEAD J.F., SLATON W.H.Jr. & DECKER A.B. - Metabolism of the essential fatty acids. II. The metabolism of stearate, oleate, and linoleate by fat-deficient and normal Mice. (J.Biol.Chem., 1956, vol. 218, 401-407).
211. MEAD J.F. - The metabolism of the essential fatty acids. VI. Distribution of unsaturated fatty acids in Rats on fat-free and supplemented diets. (J.Biol.Chem., 1957, vol. 227, 1025-1034).
212. MEAD J.F. & HOWTON D.R. - Metabolism of essential fatty acids. VII. Conversion of γ -linolenic acid to arachidonic acid. (J.Biol.Chem., 1957, vol. 229, 575-582).
213. TAYEAU F. - Quelques notions sur le syndrome humoral et la pathogénie de la maladie athéromateuse. (J.Med.Bordeaux, 1959, vol. 136, 6-22).
214. MIKOL C. - Acides gras essentiels. (Presse Med., 1959, vol. 67, 1513-1517).
215. HELE P. - Biosynthesis of fatty acids. (Brit.Med.Bull., 1958, vol. 14, 201-206).
216. CORNFORTH J.W. - Biosynthesis of fatty acids and cholesterol considered as chemical processes. (J.Lipid Res., 1959, vol. 1, 3-28).
217. WAKIL S.J., McLAIN L.W.Jr. & WARSHAW J.B. - Synthesis of fatty acids by mitochondria. (J.Biol.Chem., 1960, vol. 235, PC 31-32).
218. GREEN D.E. & WAKIL S.J. - in ELOCH K., Lipide Metabolism. (1960, 1-40. Wiley, New York).
219. WAKIL S.J. - Mechanism of fatty acid synthesis. (J.Lipid Res., 1961, vol. 2, 1-24).

220. BRESSLER R. & WAKIL S.J. - Studies on the mechanism of fatty acid synthesis. IX. The conversion of malonyl coenzyme A to long chain fatty acids. (*J.Biol.Chem.*, 1961, vol. 236, 1643-1651).
221. STUMPF P.K. - Lipid metabolism. (*Annual Rev.Biochem.*, 1960, vol.29, 261-294).
222. WILLIAMS M.A. & HINCENBERGS I. - Methyl arachidonate supplementation of vitamin B6 - deficient Rats. (*Arch.Bioch.Biophys.*, 1959, vol. 83, 564-565).
223. WILLIAMS M.A. & SCHEIER G.E. - Effect of methyl arachidonate supplementation on the fatty acid composition of livers of pyridoxine-deficient Rats. (*J.Nutr.*, 1961, vol. 74, 9-15).
224. LYNN W.S. & BROWN R.H. - Oxidation and activation of unsaturated fatty acids. (*Arch.Bioch.Biophys.*, 1959, vol. 81, 353-362).
225. BEATON J.R., BEARE J.L. & MCHENRY E.W. - Factors affecting the development of acrodynia in pyridoxine-deficient Rats. (*J.Nutr.*, 1952, vol. 48, 325-334).
226. WILLIAMS M.A., COHEN N.L. & HATA B. - The effect of dietary fat on the development of vitamin B6 deficiency in the Rat. (*J.Nutr.*, 1959, vol. 68, 25-34).
227. WILLIAMS M.A. & HATA B. - Liver coenzyme A levels in the vitamin B6-deficient Rat. (*Arch.Bioch.Biophys.*, 1959, vol. 80, 367-371).
228. QUACKENBUSH F.W., KUMMEROW F.A. & STEENBOCK H. - The effectiveness of linoleic, arachidonic, and linolenic acids in reproduction and lactation. (*J.Nutr.*, 1942, vol. 24, 213-224).
229. GREENBERG S.M., CALBERT C.E., DEUEL H.J.Jr. & BROWN J.B. - The effect of fat level of the diet on general nutrition. VII. Comparison of the potency of arachidonic and linoleic acids in furnishing the requirement for essential fatty acids in the Rat. (*J.Nutr.*, 1951, vol. 45, 521-533).
230. TULPULE P.C. & PATWARDHAN V.N. - The effect of fat and pyridoxine deficiencies on Rat liver dehydrogenases. (*Arch.Bioch.Biophys.*, 1952, vol.39, 450-456).
231. TULPULE P.G. & WILLIAMS J.N.Jr. - Study of the rôle of essential fatty acids in liver metabolism. (*J.Biol.Chem.*, 1955, vol. 217, 229-234).
232. BEATON J.R., BEARE J.L., BEATON G.H. & MCHENRY E.W. - Studies on vitamin B6. IV. The effect of vitamin B6 on protein synthesis and maintenance in the Rat. (*J.Biol.Chem.*, 1953, vol. 204, 715-719).
233. PAGE I.H. - Chemistry of Lipides as related to Atherosclerosis. A Symposium. (1958. Thomas, Springfield).
234. HOLMAN R.T. - Factors influencing the requirement for polyunsaturated fatty acids. (*Am.J.Clin.Nutr.*, 1960, vol. 8, 403-410).
235. GOSWAMI A. & SADHU D.P. - Polyenoic acid in hypercholesterolaemia induced by pyridoxine deficiency in Rats. (*Nature*, 1960, vol.187, 786-787).
236. - - - Distribution of unsaturated fatty acid in pyridoxine-deficient hypercholesterolaemia. (*Biochem.J.*, 1961, vol. 78, 732-735).
237. DAM H., KRISTENSEN G., NIELSEN G.K. & SØNDERGAARD E. - Effect of pyridoxine deficiency on cholesterol and polyenoic fatty acids in Chicks. (*Acta Physiol.Scand.*, 1958, vol. 44, 67-79).
238. QUACKENBUSH F.W., STEENBOCK H., KUMMEROW F.A. & PLATZ E.R. - Linoleic acid, pyridoxine and pantothenic acid in Rat dermatitis. (*J.Nutr.*, 1942, vol. 24, 225-234).

239. MUELLER J.F., IACONO J., WILL J.J. & REPASKY W. - The effect of desoxypyridoxine induced vitamin B6 deficiency on polyunsaturated fatty acid metabolism in human beings. (J.Lab.Clin.Med., 1959, vol. 54, 929-930).
240. SHAH S.N., JOHNSTON P.V. & KUMMEROW F.A. - The effect of pyridoxine on cholesterol metabolism. (J.Nutr., 1960, vol. 72, 81-86).
241. BERGERET B. & CHATAGNER F. - Influence d'une carence en vitamine B6 sur la teneur en acides tauro-conjugués et glyco-conjugués de la bile du Rat. (Bioch.Biophys.Acta, 1956, vol. 22, 273-277).
242. KRITCHEVSKY D., STAPLE E. & WHITEHOUSE M.W. - Regulation of cholesterol biosynthesis and catabolism. (Am.J.Clin.Nutr., 1960, vol. 8, 411-423).
243. GUEHRING R.R., HURLEY L.S. & MORGAN A.F. - Cholesterol metabolism in pantothenic acid deficiency. (J.Biol.Chem., 1952, vol. 197, 485-493).
244. McFARLAND W. - Effect of high pyridoxine intake in cholesterol-fed Chicks. (Arch.Path., 1953, vol. 55, 503-505).
245. SHEIKH-ALI S.D. - The influence of vitamin B6 on the blood lipids and the cholesterolæmia under clinical and experimental conditions. (Terap.Arkh., 1959, vol. 31, n°9, 90-93).
246. HEINZ N. & TRAUT G. - Über den Einfluß von Pyridoxalhydrochlorid auf den Serumcholesterinspiegel des Kaninchens. (Med.Exp., 1961, vol. 4, 73-77).
247. MANN G.V., ANDRUS S.B., McNALLY A. & STARE F.J. - Experimental atherosclerosis in Cebus Monkeys. (J.Exp.Med., 1953, vol. 98, 195-218).
248. GREENBERG L.D. & RINEHART J.F. - Plasma cholesterol levels of cholesterol fed control and pyridoxine deficient Monkeys. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med, 1951, vol. 76, 580-583).
249. EMERSON G.A., WALKER J.B. & GANAPATHY S.N. - Vitamin B6 and lipid metabolism in Monkeys. (Am.J.Clin.Nutr., 1960, vol. 8, 424-433).
250. COX G.E., TAYLOR C.B., COX L.G. & COUNTS M.A. - Atherosclerosis in Rhesus Monkeys. I. Hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. (Arch.Path., 1958, vol. 66, 32-52).
251. KRITCHEVSKY D. & McCANDLESS R.F.J. - Weekly variations in serum cholesterol levels of Monkeys. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1957, vol. 95, 152-154).
252. FAILEY R.B.Jr. - Effect in Man of large doses of pyridoxine on serum cholesterol. (Circul.Res., 1958, vol. 6, 203-206).
253. PETERSON J.E., WILCOX A.A., HALEY M.I. & KEITH R.A. - Hourly variation in total serum cholesterol. (Circulation, 1960, vol. 22, 247-253).
254. LEVERE A.H., BOZIAN R.C., JACKSON R.S. & WILKINSON C.F.Jr. - Analysis of some variables in studies with serum cholesterol-lowering agents. (Circulation, 1955, vol. 12, 483).
255. SEGALL S. & NEUFELD A.H. - Blood lipid variations in patients with hypercholesterolemia and coronary artery disease. I. (Canad.Med.Ass.J., 1960, vol. 83, 521-524).
256. PERKINS R., WRIGHT I.S. & GATJE B.W. - Safflower oil-pyridoxine and Corn oil-pyridoxine emulsions. Their effect on serum cholesterol levels in young adult males when used as supplements to a normal diet. (J.A.M.A., 1959, vol. 169, 1731-1734).
257. KEYS A., ANDERSON J.T. & GRANDE F. - Diet-type (fats constant) and blood lipids in Man. (J.Nutr., 1960, vol. 70, 257-266).
258. WEITZEL G. & BUDDECKE E. - Antiatherosklerotische Wirkstoffe. (Klin.Woch., 1956, vol. 34, 1172-1174).
259. MUUS J., BESSEY O.A. & HASTINGS A.B. - Effect of lactoflavin and vitamin B6 deficiency on tissue metabolism. (J.Biol.Chem., 1937, vol. 119, LXXII-LXXIII).

260. HALLIDAY N. - Fatty livers in vitamin B6 deficient Rats. (*J.Nutr.*, 1938, vol. 16, 285-290).
261. FOUTS P.J., HELMER O.M., LEPKOVSKY S. & JUKES T.H. - Production of microcytic hypochromic anemia in Puppies on synthetic diet deficient in Rat antidermatitis factor (vitamin B6). (*J.Nutr.*, 1938, vol. 16, 197-207).
262. GYÖRGY P. & GOLDELT H. - Hepatic injury on a nutritional basis in Rats. (*J.Exp.Med.*, 1939, vol. 70, 185-192).
263. COMBRIDGE C.D. - The effect of pyridoxin deficiency on certain organs of the Rat. (*Brit.J.Nutr.*, 1956, vol. 10, 347-354).
264. WINTROBE M.M., FOLLIS R.H.Jr., MILLER M.H., STEIN H.J., ALCAYAGA R., HUMPHREYS S., SUKSTA A. & CARTWRIGHT G.E. - Pyridoxine deficiency in Swine with particular reference to anemia, epileptiform convulsions and fatty liver. (*Bull.Johns Hopk.Hosp.*, 1943, vol. 72, 1-25).
265. MUSHETT C.W. & EMERSON G.A. - Arteriosclerosis in pyridoxine-deficient Monkeys and Dogs. (*Fed.Proc.*, 1956, vol. 15, 526).
266. RINEHART J.F. & GREENBERG L.D. - Arteriosclerotic lesions in pyridoxine deficient Monkeys. (*Fed.Proc.*, 1948, vol. 7, 278).
267. - - - Arteriosclerotic lesions in pyridoxine-deficient Monkeys. (*Am.J.Path.*, 1949, vol. 25, 481-492).
268. POPPEN K.J., GREENBERG L.D. & RINEHART J.F. - The blood picture of pyridoxine deficiency in the Monkey. (*Blood*, 1952, vol. 7, 436-444).
269. RINEHART J.F. & GREENBERG L.D. - Vitamin B6 deficiency in the Rhesus Monkey with particular reference to the occurrence of atherosclerosis, dental caries, and hepatic cirrhosis. (*Am.J.Clin.Nutr.*, 1956, vol. 4, 318-328).
270. DEANE H.W. & SHAW J.H. - A cytochemical study of the responses of the adrenal cortex of the Rat to thiamine, riboflavin, and pyridoxine deficiencies. (*J.Nutr.*, 1947, vol. 34, 1-16).
271. BATCHEN J.M., CHEESMAN E.M., COPPING A.M. & TRUSLER A.D. - The effect of vitamin B6 on the growth and the blood picture of the Rat. (*Brit.J.Nutr.*, 1955, vol. 9, 49-57).
272. GAVIN G. & MCHENRY E.W. - The B vitamins and fat metabolism. III. The effects of vitamin B6 upon liver and body fat. (*J.Biol.Chem.*, 1940, vol. 132, 41-46).
273. FORBES J.C. - Vitamin B complex and fat metabolism. (*J.Nutr.*, 1941, vol. 22, 359-364).
274. ENGEL R.W. - Effect of calcium pantothenate and other vitamin B factors on liver fat. (*J.Biol.Chem.*, 1941, vol. 140, XXXVII-XXXVIII).
275. - - The relation of B-vitamins and dietary fat to the lipotropic action of choline. (*J.Nutr.*, 1942, vol. 24, 175-185).
276. TULPUL P.G. & PATWARDHAN V.N. - Influence of pyridoxine on fat metabolism. The composition of tissue lipoids in fat and pyridoxine deficiency. (*Indian J.Med.Res.*, 1950, vol. 38, 3-15).
277. COATES M.E. & PORTER J.W.G. - Water-soluble vitamins, part II (vitamin B₁₂, folic acid, ascorbic acid, biotin, vitamin B6, miscellaneous). (*Annual Rev.Biochem.*, 1959, vol. 28, 439-466).
278. STEBBINS R.B. - Cytochemical changes in the adrenal cortex of the Rat in pyridoxine deficiency. (*Endocrin.*, 1951, vol. 49, 25-35).
279. EISENSTEIN A.B. - Inhibition of gluconeogenic action of cortisol in pyridoxine-deficient Rats. (*Bioch.Biophys.Acta*, 1959, vol. 36, 580-581).
280. - - Relationship of vitamin B6 to gluconeogenic action of cortisol. (*Endocrin.*, 1960, vol. 67, 97-101).

281. GUGGENHEIM K. & DIAMANT E.J. - Body composition of Rats in B-vitamin deficiencies. (Brit.J.Nutr., 1959, vol. 13, 61-67).
282. YAMADA K., SAWAKI S. & HAYAMI S. - Participation of vitamin B6 in the biosynthesis of coenzyme A. (J.Vitamin., 1956, vol. 2, 296-298).
283. ISHIHARA K. - On the effect of vitamin B6, especially pyridoxal phosphate, on the experimental liver injury. (Vitamins, 1959, vol. 17, 501-521).
284. ADRIAN J., LUNVEN P. & TERROINE T. - Influence de la valeur protéique de la ration sur le taux urinaire et hépatique de la riboflavine, de la niacine et de la vitamine B6. (Arch.Sci.Physiol., 1961, vol. 15, 321-343).
285. BROWN M.L. - The effect of type of dietary fat on reproductive performance and body composition of the vitamin B6-deficient Rat. (J.Nutr., 1960, vol. 71, 235-241).
286. OLSEN N.S. & MARTINDALE W.E. - Studies on chronic vitamin B6 deficiency in the Rat. II. Changes in tissue metabolism. (J.Nutr., 1954, vol. 53, 329-340).
287. AGNEW L.R.C. - Cardiac, renal and hepatic hypertrophy in pyridoxine-deficient Rats. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1955, vol. 90, 452-453).
288. MEYNANT J. - La vitamine B6 en pathologie hépatique. (Thèse Med.Paris, 1959, n° 109).
289. SAKATA M. - The effect of pyridoxal phosphate on liver diseases. (Vitamins, 1960, vol. 20, 187-204).
290. PERETTI G. - Ricerche sull'avitaminosi B6 sperimentale nel Ratto albino. IV. Il contenuto in glicogeno del fegato e dei muscoli di Ratti in avitaminosi. (Boll.Soc.Ital.Biol.Sper., 1942, vol. 17, 327-328).
291. BEATON J.R. & GOODWIN M.E. - Studies on the effect of vitamin B6 deprivation on carbohydrate metabolism in the Rat. (Canad.J.Bioch.Physiol., 1954, vol. 32, 684-688).
292. GUGGENHEIM K. & DIAMANT E.J. - Carbohydrate metabolism in pyridoxine-deficient Rats. (J.Biol.Chem., 1957, vol. 224, 861-869).
293. SUPPLEE G.C., BENDER R.C. & HANFORD Z.M. - Interrelated vitamin requirements. The influence of thiamin, riboflavin, pantothenic acid and vitamin B6 on liver glycogen reserves. (J.Am.Pharm.Ass., Scient.Ed., 1942, vol. 31, 194-198).
294. TALBOT P. - Retentissement sur l'électrocardiogramme, des efforts sportifs intenses, prolongés et répétés. (Thèse Med.Paris, 1958, n° 69).
295. HERAUD G. - Données modernes concernant la structure et le métabolisme du myocarde. (Presse Med., 1960, vol. 68, 1938-1940).
296. DELGA J., BOISSIER J.R., OLIVE G. & PAGNY J. - Action de la vitamine B6 (pyridoxol) sur le coeur isolé de Grenouille. (C.R.Soc.Biol., 1959, vol. 153, 543-544).
297. CELICE J., PLAS F., DUCHESNAY G. & MME LEMONNIER F. - Action de la co-carboxylase et du pyridoxol (vitamine B6) à fortes doses dans certains troubles cardiaques liés à l'effort. (Thérapie, 1957, vol. 12, 569-577).
298. PLAS F. - Ce que la cardiologie a appris de la pratique sportive. Ce que le sport peut espérer de la cardiologie. (Rev.Lyon.Med., 1958, vol. 7, 935-937).
299. CHAILLEY-BERT P., PLAS F. & TALBOT - Modifications de l'électrocardiogramme observées au cours d'un effort cycliste de longue durée. (Arch. Mal.Coeur, 1956, vol. 49, 910-915).
300. PLAS F. & CHAILLEY-BERT P. - Electrocardiogramme du coeur au travail. (Arch. Mal.Coeur, 1956, vol. 49, 916-918).

301. TOWER D.B. - Summary statement neurochemistry symposium. in TOWER D.B. & SCHADE J.P., Structure and Function of the Cerebral Cortex. (1960, 411-424. Elsevier, Amsterdam).
302. SURE B. & EASTERLING L. - The role of pyridoxine in economy of food utilization. (J.Nutr., 1949, vol. 39, 393-396).
303. BEARE J.L., BEATON J.R. & MOHENRY E.W. - Studies on vitamin B6. III. Carcass composition of the vitamin B6-deficient Rat. (J.Biol.Chem., 1953, vol. 202, 589-595).
304. BEATON J.R. & GOODWIN M.E. - Thyroid feeding and vitamin B6 deprivation in the Rat. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1954, vol. 86, 426-428).
305. BEATON J.R. - Further studies on carbohydrate metabolism in the vitamin-B6-deprived Rat. (Canad.J.Bioch.Physiol., 1955, vol. 33, 161-166).
306. - - In vitro studies on carbohydrate metabolism in the vitamin-B6-deprived Rat. (Canad.J.Bioch.Physiol., 1955, vol. 33, 562-567).
307. BARANOWSKI T., ILLINGWORTH B., BROWN D.H. & CORI C.F. - The isolation of pyridoxal-5-phosphate from crystalline muscle phosphorylase. (Bioch.Biophys.Acta, 1957, vol. 25, 16-21).
308. KENT A.B., KREBS E.G. & FISCHER E.H. - Properties of crystalline phosphorylase b. (J.Biol.Chem., 1958, vol. 232, 549-558).
309. COWGILL R.W. - Lobster muscle phosphorylase : purification and properties. (J.Biol.Chem., 1959, vol. 234, 3146-3153).
310. BUELL M.V. & HANSEN R.E. - On the action of muscle phosphorylase a in vitro. (J.Biol.Chem., 1961, vol. 236, 1991-1995).
311. COWGILL R.W. - The conversion of Lobster muscle phosphorylase a to b and phosphorylase b to a. (J.Biol.Chem., 1959, vol. 234, 3154-3157).
312. ILLINGWORTH B., KORNFIELD R. & BROWN D.H. - Phosphorylase and uridinediphosphoglucose-glycogen transferase in pyridoxine deficiency. (Bioch. Biophys.Acta, 1960, vol. 42, 486-489).
313. SHOCK N.W. & SEBRELL W.H. - The effect of different concentrations of pyridoxine hydrochloride on the work output of perfused Frog muscles. (Am.J.Physiol., 1946, vol. 146, 399-402).
314. ANDRE R., MALASSENET R. & CAROLI J. - Anémie hypochrome avec hémochromatose. Normalisation du trouble hémalogique par la pyridoxine. (Bull. Soc.Med.Hôp.Paris, 1961, vol. 77, 654-662).
315. ROSENBAUM E.E., PORTIS S. & SOSKIN S. - The relief of muscular weakness by pyridoxine hydrochloride. (J.Lab.Clin.Med., 1942, vol. 27, 763-770).
316. SPIES T.D., BEAN W.B. & ASHE W.F. - A note on the use of vitamin B6 in human nutrition. (J.A.M.A., 1939, vol. 112, 2414-2415).
317. KALDOR G. & GERGELY J. - The effect of pyridoxal phosphate and its inhibition by carnosine on the ATPase activity and syneresis of myofibrils. (Arch.Bioch.Biophys., 1959, vol. 80, 393-399).
318. GRADOS RODRIGUEZ R. - Acción de la piridoxina sobre la glucemia. (An.Fac. Farm.Bioqu., Lima, 1952, vol. 3, 378-388).
319. AIKAWA J.K. - Effects of pyridoxine and desoxypyridoxine on magnesium metabolism in the Rabbit. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1960, vol. 104, 461-463).
320. BRISKAS S., DELBARRE F. & DESGREZ P. - Action de la vitamine B6 (pyridoxine) sur la glycémie de l'Homme normal et dans quelques états pathologiques. (C.R.Soc.Biol., 1946, vol. 140, 400-402).
321. JENNET D. - Contribution à l'étude de la pyridoxine (vitamine B6) et de son action dans certaines insuffisances cardiaques. (Thèse Med.Paris, 1960, n° 220).

322. HUNG W. - Histochemical study on vitamin B6. (Vitamins, 1961, vol. 22, 96-107).
323. MONTENARO P. - Piridoxina e diabete. (Acta Vitamin., 1961, vol. 15, 55-60).
324. KOTAKE Y. Jr. & INADA T. - Studies on xanthurenic acid. I. The effect of fatty acid on the excretion of xanthurenic acid, and its relation to pyridoxine. (J.Biochem., 1953, vol. 40, 287-289).
325. - - - Studies on xanthurenic acid. II. Preliminary report on xanthurenic acid diabetes. (J.Biochem., 1953, vol. 40, 291-294).
326. KOTAKE Y. Jr. & TANI S. - Studies on xanthurenic acid. III. Xanthurenic acid in the urine of diabetic patient. (J.Biochem., 1953, vol. 40, 295-298).
327. LEBON J., CLAUDE R., LEUTENEGGER M., GUNTZ F., GALLEY P. & TRICOIRE J. - L'avitaminose B6 au cours du diabète sucré. Son rôle éventuel dans le déterminisme des complications dégénératives. (Presse Med., 1961, vol. 69, 230-232).
328. FASELLA P., BAGLIONI C., TURANO C. & SILIPRANDI N. - Pyridoxal phosphate and tryptophan metabolism in alloxan-diabetic Rats. (Clin.Chim.Acta, 1960, vol. 5, 146-148).
329. MICHON P., LARCAN A., HURIET C. & VERT P. - La fatigue du diabétique. (Diabète, 1960, vol. 6, 243-246).
330. AYAD H. - cité par MONTENARO P., réf. 323.
331. DUBUC -A propos de la vitamine B6 (ou pyridoxine) et de l'utilité de l'observation en médecine. (J.Med.Bordeaux, 1961, vol. 138, 881-882).
332. BEATON J.R., BEARE J.L., BEATON G.H., WHITE J.M. & MCHENRY E.W. - The basal metabolic rate and the effects of thiouracil administration and of thyroidectomy on control and vitamin B6-deficient Rats. (J. Nutr., 1953, vol. 51, 599-608).
333. SOSKIN S. & LEVINE R. - Recent advances in physiology of the thyroid and their clinical application. (Arch.Int.Med., 1944, vol. 74, 375-383).
334. DRILL V.A. & OVERMAN R. - Increased requirements of pantothenic acid and vitamin B6 during experimental hyperthyroidism. (Am.J.Physiol., 1941-1942, vol. 135, 474-477).
335. MCKHANN G.M., MICKELSEN O. & TOWER D.B. - Oxidative metabolism of incubated cerebral cortex slices from pyridoxine-deficient Kittens. (Am.J. Physiol., 1961, vol. 200, 34-38).
336. OLSEN N.S. & MARTINDALE W.E. - Studies on chronic vitamin B6 deficiency in the Rat. I. Changes in the intact animal. (J.Nutr., 1954, vol. 53, 317-327).
337. ORSINI D., WAISMAN H.A. & ELVEHJEM C.A. - Effect of vitamin deficiencies on basal metabolism and respiratory quotient in Rats. (Proc.Soc.Exp. Biol.Med., 1942, vol. 51, 99-102).
338. WALL R.L., PANOS T.C. & WIESE H.F. - Influence of varying amounts of pyridoxine on fat deficiency and oxygen consumption. (A.M.A.J.Dis.Child., 1957, vol. 94, 443-444).
339. MCHENRY E.W. - Some metabolic effects of vitamin B6 in vivo. (Am.J.Clin.Nutr., 1956, vol. 4, 364-368).
340. LUNGU A. - Acțiunea piridoxinei (vitamina B6) asupra consumului de oxigen la șobolanul alb. (Stud.Cerc.Endocrin., 1959, vol. 10, 315-318).
341. - - Modificarea efectului calorigen al tiroxinei sub influența piridoxinei. (Stud.Cerc.Endocrin., 1960, vol. 11, 312-313).
342. OGAWA S. - Experimental and clinical studies on vitamin B6 in the treatment of hyperthyroidism. (Vitamins, 1959, vol. 17, 423-437).
343. COGNETTI S. & ANGARANO D. - Vitamina B6 e metabolismo basale. (Arch.Maragliano Pat.Clin., 1959, vol. 15, 827-830).
344. HORVATH A. - Inhibition by thyroxine of enzymes requiring pyridoxal-5-phosphate (Nature, 1957, vol. 179, 968).

345. JOLLES-BERGERET B., LABOUESSE J. & CHATAGNER F. - Influence des hormones thyroïdiennes sur la désulfuration de la cystéine par le foie de Rat. Comparaison du comportement de la désulfuration avec celui d'autres réactions enzymatiques nécessitant le phosphate de pyridoxal. (Bull. Soc.Chim.Biol., 1960, vol. 42, 51-63).
346. MASCITELLI-CORIANOLI E. & BOLDRINI R. - Pyridoxine and pyridoxal phosphate concentrations in the liver and heart of thyroxinized animals. (Experientia, 1959, vol. 15, 229-230).
347. LABOUESSE J., CHATAGNER F. & JOLLES-BERGERET B. - Dosage du phosphate de pyridoxal dans le foie du Rat normal, du Rat thyrotoxique et du Rat thyroïdectomisé. (Bioch.Biophys.Acta, 1960, vol. 39, 372-374).
348. M^{me} HARDING-CHARCONNET F. - Rôle de la pyridoxine dans le métabolisme du L et du D-tryptophane. Comparaison entre les effets de l'avitaminose B6 directe et provoquée par l'isonicotinylhydrazide (INH). (Arch.Sci. Physiol., 1959, vol. 13, 227-270).
349. AXELROD A.E. & MARTIN C.J. - Water-soluble vitamins, part I (ascorbic acid, biotin, inositol, nicotinic acid, pyridoxin group). (Annual Rev. Biochem., 1961, vol. 30, 383-408).
350. CHAPTAL J., JEAN R., CRASTES de PAULET A., BONNET H., PETIT M. & GUILLAUMOT R. - Accidents provoqués par l'isoniazide au cours des traitements prolongés de la tuberculose de l'enfant. I. Etude clinique - II. Interprétation - III. Résultats biologiques. (Pédiatrie, 1960, vol. 15, 623-634).
351. PETIT R. - L'épreuve de charge en L(-)tryptophane au cours de l'avitaminose B6 par l'isoniazide chez l'enfant. (Thèse Med.Montpellier, 1960 - Résumé in CHAPTAL J. & Coll., réf. 350).
352. BERNHART F.W., D'AMATO E. & TOMARELLI R.M. - The vitamin B6 activity of heat-sterilized milk. (Arch.Bioch.Biophys., 1960, vol.88, 267-269).
353. WENDT G. & BERNHART F.W. - The structure of a sulfur-containing compound with vitamin B6 activity. (Arch.Bioch.Biophys., 1960, vol.88, 270-272).
354. KUCHINSKAS E.J. & Du VIGNEAUD V. - An increased vitamin B6 requirement in the Rat on a diet containing L-penicillamine. (Arch.Bioch.Biophys., 1957, vol. 66, 1-9).
355. Du VIGNEAUD V., KUCHINSKAS E.J. & HORVATH A. - L-penicillamine and Rat liver transaminase activity. (Arch.Bioch.Biophys., 1957, vol.69, 130-137).
356. DIAMANT E.J. & GUGGENHEIM K. - Electrolyte metabolism in pyridoxine, riboflavin and pantothenic acid-deficient Rats. (Am.J.Physiol., 1957, vol. 191, 108-112).
357. HSU J.M., DAVIS R.L. & CHOW B.F. - Electrolyte imbalance in vitamin B6-deficient Rats. (J.Biol.Chem., 1958, vol. 230, 889-895).
358. BROWN M.L. & PIKE R.L. - Blood pressure and thiocyanate space in the vitamin B6-deficient Rat during pregnancy. (J.Nutr., 1960, vol.70, 453-458).
359. GUGGENHEIM K. - Studies on water metabolism of pyridoxine and pantothenic acid deficient Rats. (Endocrin., 1954, vol. 55, 156-162).
360. TSUJIOKA K. - Water metabolism in pyridoxine deficient Rats. (Vitamins, 1960, vol. 21, 187-193).
361. - - Water metabolism in Rats treated with 2-methyl-4-amino-5-hydroxy-methylpyrimidine. (Vitamins, 1961, vol. 22, 257-259).
362. GUGGENHEIM K. - Renal function and water metabolism in nutritional deficiencies. (Am.J.Physiol., 1956, vol. 186, 357-360).
363. ITOH S. & KIKUCHI T. - Inactivation of antidiuretic activity of vasopressin by hypothalamic tissue in the presence of pyridoxal. (Japan.J.Physiol. 1959, vol. 9, 401-405).

364. HARTSOOK E.W., HERSHBERGER T.V. & FRENCH C.E. - A study of the effect of deoxy-pyridoxine or isoniazid upon mineral retention and liver enzyme activities of pyridoxine-deficient male Rats. (J.Nutr., 1958, vol. 65, 547-559).
365. TSUJIOKA K. - Electrolyte metabolism in pyridoxine deficient Rats. (Vitamins, 1960, vol. 21, 194-196).
366. HANSEN A.E., WIESE H.F., ADAM D.J.D., BUSSEY D.R. & WORSHAM A.G. - Influence of pyridoxine on mineral balance in infant maintained on a convulsigenic milk preparation. (Fed.Proc., 1954, vol. 13, 460).
367. HARTSOOK E.W. & HERSHBERGER T.V. - A study of the effect of deoxypyridoxine or isonicotinic acid hydrazide upon tissue potassium and sodium content of pyridoxine-deficient male Rats. (J.Nutr., 1960, vol. 72, 297-301).
368. BUSCAINO V.M. & BALBI R. - Ricerche sulla genesi del sonno. Magnesemia e vitamina B6. (Acta Neurol., 1952, vol. 7, 1-7).
369. OLSEN N.S. & MARTINDALE W.E. - Relation of pyridoxine deficiency and hypertension in the Rat. (Fed.Proc., 1952, vol. 11, 115).
370. - - - Hypertension and pyridoxine deficiency in the Rat. (J.Clin.Invest., 1952, vol. 31, 652-653).
371. SINCLAIR H.M. - Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera. (Lancet, 1956, vol. 270, 381-383).
372. GREENBERG L.D., McIVOR B. & MOON H.D. - Experimental arteriosclerosis in pyridoxine-deficient Rhesus Monkeys. (Am.J.Clin.Nutr., 1958, vol. 6, 635-637).
373. SOURKES T.L., MURPHY G.F. & WOODFORD V.R.Jr. - Effects of deficiencies of pyridoxine, riboflavin and thiamine upon the catecholamine content of Rat tissues. (J.Nutr., 1960, vol. 72, 145-152).
374. MARTIN G.J. & BEILER J.M. - Inhibition of the action of DOPA decarboxylase. (Arch.Biochem., 1947, vol. 15, 201-203).
375. OLSEN N.S. - Oxidative metabolism of normotensive and hypertensive Rat tissues. (Am.J.Physiol., 1953, vol. 175, 129-132).
376. RUSKIN A., HALL C.E., RUSKIN B. & HALL O. - Succinic dehydrogenase activity of the heart, kidneys and liver in experimental hypertensive Rats (Goldblatt type). (Am.J.Physiol., 1953, vol. 175, 133-137).
377. LARAMORE D.C. & GROLLMAN A. - Water and electrolyte content of tissues in normal and hypertensive Rats. (Am.J.Physiol., 1950, vol. 161, 278-282).
378. FREGLY M.J., YATES F.E. & LANDIS E.M. - Serum sodium concentration of hypertensive Rats : relation to NaCl intake, blood pressure and age. (Proc. Soc.Exp.Biol.Med., 1955, vol. 90, 695-698).
379. AOYAMA M. - Effect of pyridoxal phosphate on lipemia clearing factor of diabetes. (Vitamins, 1960, vol. 19, 477-494).
380. YAMADA K., KUZUYA H. & NODA M. - Studies on lipemia-clearing factor in relation to pyridoxal phosphate. (J.Vitamin., 1960, vol. 6, 151-154).
381. YAMADA K., FUJII T. & MOTOYASU M. - Influence of pyridoxal phosphate upon arteriosclerosis. (Vitamins, 1961, vol. 22, 163-167).
382. ROBINSON D.S. & FRENCH J.E. - The heparin clearing reaction and fat transport. (Quart.J.Exp.Physiol., 1957, vol. 42, 151-163).
383. KOMMERELL B. & BERGER H.D. - Über die Veränderungen der Blutgerinnung nach Gaben der Vitamine A, E und B6. (Klin.Woch., 1960, vol. 38, 134-137).
384. LUCKEY T.D., BRIGGS G.M.Jr., ELVEHJEM C.A. & HART E.B. - Activity of pyridoxine derivatives in Chick nutrition. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1945, vol. 58, 340-344).
385. NODA T. - An experimental pathological study on vitamin B6 deficiency in Rabbits. (Igaku Kenkyu, 1961, vol. 31, 46-56).

386. TULPULE P.G. - Effect of pyridoxine deficiency on the utilization of nicotina-
mide and tryptophan as precursors of pyridine nucleotides in vivo.
(Indian J.Med.Res., 1961, vol. 49, 479-484).
387. KNAPP A. - Tryptophanbelastung und Vitamin-B6-Mangel. II Mitteilung. Statisti-
sche Untersuchungen. (Deutsche Gesund., 1961, vol. 16, 993-994).
388. HSU J.M. & CHOW B.F. - Effect of pyridoxine deficiency on the absorption of
vitamin B₁₂. (Arch.Bioch.Biophys., 1957, vol. 72, 322-330).
389. RANKE B., RANKE E. & CHOW B.F. - The interrelationship between vitamin B6 and
B12 deficiencies in Rats. (J.Nutr., 1960, vol. 71, 411-415).
390. SELIVANOVA V.M. - Vitamin B6 excretion with the urine in healthy individuals.
(Bjull.Eksp.Biol.Med., 1960, vol. 50, n° 8, 37-39).
391. GYÖRGY P. - The history of vitamin B6. (Am.J.Clin.Nutr., 1956, vol. 4, 313-317).
392. RUCH T.C. - Diseases of Laboratory Primates. (1959. Saunders, Philadelphia).
393. HAWKINS W.W. & BARSKY J. - An experiment on human vitamin B6 deprivation.
(Science, 1948, vol. 108, 284-286).
394. COURSIN D.B. - Vitamin B6 deficiency in infants. A follow-up study. (Am.J.Dis.
Child., 1955, vol. 90, 344-348).
395. - - Effects of vitamin B6 on the central nervous activity in child-
hood. (Am.J.Clin.Nutr., 1956, vol. 4, 354-363).
396. LECOQ R. - L'acrodynie expérimentale, maladie par déséquilibre alimentaire.
(C.R.Soc.Biol., 1946, vol. 140, 202-204).
397. - - Les vitamines antiacrodyniques. (C.R.Soc.Biol., 1946, vol. 140, 274-275).
398. FRONTALI G. - Acrodinia e fattore B6. (Arch.Ital.Ped.Puer., 1946, vol. 11, 3-62).
399. BOSC R. - Action remarquable de la vitamine B6 (adermine ou pyridoxine) dans
3 cas d'acrodynie grave. (Marseille Med., 1949, vol. 86, 38-45).
400. DEBRE R. & LELONG M. - Pédiatrie, II, 1908-1916. (Coll.Med.Chir., Flammarion,
Paris).
401. COIRAULT - A propos de trente nouvelles observations d'acrodynie. Intérêt théra-
peutique de la pyridoxine. (Ann.Ped., 1960, vol. 36, 915).
402. KNAPP A., GEBAUER H. & PROLL J. - Über die Toxizitäts- Minderung von Arsenik
durch Vitamin B6 bei der Ratte. (Naturwiss., 1958, vol. 45, 445-446).
403. COUSIN J.-P. - L'acrodynie infantile est-elle un syndrome carentiel ? (J.Med.
Chir.Prat., 1959, vol. 130, 1145-1148).
404. D'ESHOUGUES J.R., M^{lles} CLERGET O. & MARRUCHI C. - Artérite digitale chez une
athéroscléreuse. Effets remarquables de la vitamine B6. (Bull.Soc.
Med.Hôp.Paris, 1959, vol. 75, 498-503).
405. YOSHIDA M. & MORIMOTO H. - Studies on vitamin requirements for poultry. I. Pyri-
doxine requirement of white Leghorn Chicks. (Vitamins, 1960, vol. 21
324-328).
406. BESSEY O.A., ADAM D.J.D. & HANSEN A.E. - Intake of vitamin B6 and infantile
convulsions : a first approximation of requirements of pyridoxine in
infants. (Pediatrics, 1957, vol. 20, 33-44).
407. MCCALL K.B., WALSMAN H.A., ELVEHJEM C.A. & JONES E.S. - A study of pyridoxine
and pantothenic acid deficiencies in the Monkey (Macaca mulatta).
(J.Nutr., 1946, vol. 31, 685-697).
408. EFREMOV V.V. - On human requirements in vitamin B6. (Vopr.Pitan., 1961, vol. 20,
n° 3, 82-88).
409. WACHSTEIN M. & GUDAITIS A. - Disturbance of vitamin B6 metabolism in pregnancy.
II. The influence of various amounts of pyridoxine hydrochloride upon
the abnormal tryptophan load test in pregnant Women. (J.Lab.Clin.
Med., 1953, vol. 42, 98-107).

410. OERIU S., RUSSU C. & CRUCEANU I. - Biochimia în biologia vîrstelor. Vitaminele PP, B₁, B₂ și B₆ în funcție de vîrsta animalului și sub acțiunea cisteinei și a unor vitamine cu rol de metilare și de metabolizare a sulfului. (Stud.Cerc.Bioch., 1961, vol. 4, 187-190).
411. TAPPAN D.V. & ELVEHJEM C.A. - Observations on the nutrition of Rhesus Monkeys receiving highly processed rations. (J.Nutr.,1953,vol.51,469-477).
412. TAPPAN D.V., LEWIS V.J., METHFESSEL A.H. & ELVEHJEM C.A. - Studies concerning the pyridoxine requirements of Rats receiving highly processed rations (J.Nutr., 1953, vol. 51, 479-490).
413. ROBINSON H.J. & SIEGEL H. - The influence of B vitamins on the resistance of Rats to induced pneumococcal lobar pneumonia. (J.Infect.Dis., 1944, vol. 75, 127-133).
414. AXELROD A.E., HOPPER S. & LONG D.A. - Effects of pyridoxine deficiency upon circulating antibody formation and skin hypersensitivity reactions to diphtheria toxoid in Guinea Pigs. (J.Nutr.,1961,vol.74, 58-64).
415. MIRICK G.S. & LEFTWICH W.B. - The effect of diet on the susceptibility of the Mouse to pneumonia virus of Mice (PVM). II. Influence of pyridoxine administered in the period before as well as after the inoculation of virus. (J.Exp.Med., 1949, vol. 89, 175-184).
416. WERTMAN K. & SARANDRIA J.L. - Complement-fixing murine typhus antibodies in vitamin deficiency states. II. Pyridoxine, and nicotinic acid deficiencies. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1951, vol. 78, 332-335).
417. LEFTWICH W.B. & MIRICK G.S. - The effect of diet on the susceptibility of the Mouse to pneumonia virus of Mice (PVM). I. Influence of pyridoxine in the period after the inoculation of virus. (J.Exp.Med., 1949, vol. 89, 155-173).
418. RABE E.F. & PLONKO M. - Pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆) need in infants and children. A study in patients with anemia, convulsions, and acute infections. (J.Dis.Child., 1956, vol. 92, 382-389).
419. HUNG W. - On the histological distribution of vitamin B₆ in Rats intoxicated with carbon tetrachloride. (Vitamins, 1961, vol. 22, 108-110).
420. GYÖRGY P. - Environmental temperature and "Rat acrodynia". (J.Nutr., 1938, vol. 16, 69-77).
421. VAUGHAN D.A. & VAUGHAN L.N. - The effect of a pyridoxine deficiency on cold-adjusted Rats. (J.Nutr., 1961, vol. 73, 53-56).
422. RATSIMAMANGA A.R. & NIGEON-DUREUIL M. - Fonctionnement corticosurrénalien et pyridoxine. (C.R.Soc.Biol., 1961, vol. 155, 293-296).
423. FUJIOKA K. - Vitamin B₆ metabolism in high temperature environment.
I. Changes of the contents of vitamin B₆ and pyridoxic acid in blood and urine of Rabbits at high temperature. (Vitamins,1960,vol.21,334-340
424. - II. Changes of the contents of vitamin B₆ and pyridoxic acid in the internal organs of Rabbits at high temperature. (Vitamins, 1960, vol. 21, 341-346).
425. - III. Changes of the contents of vitamin B₆ and pyridoxic acid in blood urine and internal organs of Rabbits after the injection of pyridoxine at high temperature. (Vitamins, 1960, vol. 21, 347-355).
426. NISHIDA S. - Studies on the effects of sound stimulation upon the vitamin B₆ metabolism. I. On the urinary excretion and the content of various organs of vitamin B₆ and pyridoxic acid. (Vitamins,1960,vol.21,137-143).
427. - II. Vitamin B₆ loading test on sound stimulated Rats. (Vitamins, 1960, vol. 21, 144-149).

428. NISHIDA S. - Studies on the effects of sound stimulation upon the vitamin B6 metabolism. III. On the vitamin B6 and pyridoxic acid contents of Rat organs when the auditory area in the urbral cortex was removed off. (*Vitamins*, 1960, vol. 21, 149-152).
429. - IV. Changes of the contents of vitamin B6 and pyridoxic acid in various organs and blood, caused by the administration of adrenalin or pyrocarpine. (*Vitamins*, 1960, vol. 21, 153-156).
430. HARDINGE M.G. & CROOKS H. - Lesser known vitamins in foods. (*J.Am.Diet.Ass.*, 1961, vol. 38, 240-245).
431. LACROIX A.C., SUDAKA P. & CARRIE A. - Myocedème et vitamine B6. (*Bull.Acad. Nat.Med.*, 1959, vol. 143, 485-488).
432. RICHARDSON L.R., WILKES S. & RITCHEY S.J. - Comparative vitamin B6 activity of frozen, irradiated and heat-processed foods. (*J.Nutr.*, 1961, vol. 73, 363-368).
433. GOUNELLE H. & LECLERC M. - La teneur résiduelle en vitamin B6 de légumes cuits frais ou de conserves, au moment de la consommation. (*Acta Chim. Acad.Sci.Hung.*, 1960, vol. 23, 255-258).
434. VILTER R.W. - The metabolism of vitamin B6 in human beings. (*Am.J.Clin.Nutr.*, 1956, vol. 4, 378-385).
435. MANGAY CHUNG A.S., PEARSON W.N., DARBY W.J., MILLER O.N. & GOLDSMITH G.A. - Folic acid, vitamin B6, pantothenic acid and vitamin B12 in human dietaries. (*Am.J.Clin.Nutr.*, 1961, vol. 9, 573-582).
436. HALAC E.Jr. - Effects of stress on animals fed high protein diets. (*Am.J.Clin.Nutr.*, 1961, vol. 9, 557-564).
437. YAMADA Y. - Studies on the mechanism of vitamin B6 absorption. (*Vitamins*, 1959, vol. 17, 438-450).
438. OKUDA K., HSU J.M. & CHOW B.F. - Effect of feeding D-sorbitol on the intestinal absorption of vitamin B6 and vitamin B12 in Rats. (*J.Nutr.*, 1960, vol. 72, 99-104).
439. BAKER H., FRANK O., PASHER I., SOBOTKA H. & HUTNER S.H. - Vitamin-levels in blood and serum. (*Nature*, 1961, vol. 191, 78).
440. M^{re} KARLIN R. - Effet d'un enrichissement en pyridoxine sur la teneur en vitamine B6 du lait de Femme. (*Bull.Soc.Chim.Biol.*, 1959, vol. 41, 1085-1091).
441. KARLIN R. & DUMONT M. - Influence d'une surcharge en pyridoxine au cours des premiers jours après l'accouchement sur le taux en vitamine B6 du lait de Femme. (*Gyn.Obst.*, 1960, vol. 59, 605-608).
442. McCORMICK D.B., GREGORY M.E. & SNELL E.E. - Pyridoxal phosphokinases. I. Assay, distribution, purification, and properties. (*J.Biol.Chem.*, 1961, vol. 236, 2076-2084).
443. McCORMICK D.B. & SNELL E.E. - Pyridoxal phosphokinases. II. Effects of inhibitors. (*J.Biol.Chem.*, 1961, vol. 236, 2085-2088).
444. WADA H. & SNELL E.E. - The enzymatic oxidation of pyridoxine and pyridoxamine phosphates. (*J.Biol.Chem.*, 1961, vol. 236, 2089-2095).
445. NAKAHARA I., WATANABE Y., MORINO Y. & SAKAMOTO Y. - Enzymatic studies on pyridoxine metabolism. VII. The influence of fat and fatty acid administration upon pyridoxine metabolism. (*J.Biochem.*, 1961, vol. 49, 343-347).
446. MANDEL P. & FONTAINE R. - Le métabolisme de la paroi artérielle et le problème de l'athérome. (*Sem.Hôp.Paris*, 1960, vol. 36, 2249).
447. MASURAT T., RICE E.G., BEIGNON J.P., VAN LOON E.J. & GREENBERG S.M. - The effect of chlorpromazine hydrochloride (SKF n° 2601-A) administered in vivo on Rat brain glutamic acid decarboxylase and pyridoxal kinase. (*Fed.Proc.*, 1959, vol. 18, 536).
448. GONNARD P. & WADA H. - Rôle co-enzymatique d'hydrazones de phosphopyridoxal vis-à-vis de la Pyridoxal-carboxylation. (*Bull.Soc.Chim.Biol.*, 1961, vol. 43, 1085-1091).

449. GONNARD P. & M^{me} NGUYEN-PHILIPPON C. - Rôle co-enzymatique du phospho-5-pyridoxal. Transaminase glutamique-aspartique et hydrazides cycliques. (Bull.Soc.Chim.Biol., 1961, vol. 43, 601-607).
450. GONNARD P. & M^{me} BOIGNE N. - Rôle co-enzymatique d'hydrazones de phospho-5-pyridoxal. Cynuréninase et hydrazides cycliques. (Bull.Soc.Chim.Biol., 1961, vol. 43, 609-617).
451. M^{me} CHARCONNET-HARDING F. & ABRAHAM J. - Influence comparée de la carence B6 et de l'isonicotinylhydrazide (INH) sur le métabolisme du L-tryptophane et du D-tryptophane chez le Rat blanc. (C.R.Acad.Sci., 1955, vol. 241, 993-995).
452. MATHUES J.K., HERNDON J.F., PARMELEE E.T., VAN LOON E.J. & GREENBERG S.M. - The effect of chlorpromazine hydrochloride (SKF n° 2601-A) on growth and metabolism of vitamin B6-deficient and normal Rats. (Fed. Proc., 1959, vol. 18, 536).
453. SCHWARTZ R. & KJELDGAARD N.O. - The enzymic oxidation of pyridoxal by liver aldehyde oxidase. (Biochem.J., 1951, vol. 48, 333-337).
454. CHIANCONE F.M. - Un "test" biochimico della carenza di piridoxina : l'indice xanturenico. (Acta Vitamin., 1950, vol. 4, 193-196).
455. KNAPP A. - Tryptophanbelastung und Vitamin-B6-Mangel. I Mitteilung. Die Ausscheidung von Xanthurensäure, Kynurenin, Trigonellinamid und 5-Hydroxyindolessigsäure bei verschiedenen Erkrankungen. (Deutsche Gesund., 1961, vol. 16, 941-951).
456. HARDING-CHARCONNET F. & JACQUOT R. - Comparaison des effets supplétifs du L et du D tryptophane en carence de pyridoxine et de riboflavine. Test de croissance du Rat blanc. (Arch.Sci.Physiol., 1959, vol. 13, 463-467).
457. HARDING-GAUDIN F. & JACQUOT R. - Comparaison des effets supplétifs du L et du D tryptophane avec des régimes complets du point de vue vitaminique ou carencés en pyridoxine et riboflavine. Test de croissance de la Souris blanche. (Arch.Sci.Physiol., 1961, vol. 15, 201-208).
458. HARDING-GAUDIN F. - Epreuves de saturation en tryptophane. Difficultés d'interprétation des résultats pour le diagnostic de carences vitaminiques chez le Rat (pyridoxine, riboflavine, thiamine). (Nouv.Rev.Fr. Hémat., 1961, vol. 1, 417-421).
459. SCHULLER E. & ENDTZ L.-J. - Epreuves fonctionnelles biochimiques en neurologie. II. L'épreuve de xanthurénurie après charge en tryptophane. (Presse Med., 1960, vol. 68, 2037-2039).
460. WOHL M.G., LEVY H.A., SZUTKA A. & MALDIA G. - Pyridoxine deficiency in hyperthyroidism. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1960, vol. 105, 523-527).
461. RADEMAKER W. & VERLOOP M.-C. - Valeur de l'épreuve de saturation au tryptophane pour le diagnostic des carences en pyridoxine chez l'Homme. (Rev. Hémat., 1959, vol. 14, 324-332).
462. MCGANITY W.J., MCHENRY E.W., VAN WYCK H.B. & WATT G.L. - An effect of pyridoxine on blood urea in human subjects. (J.Biol.Chem., 1949, vol. 178, 511-516).
463. BENHAMON E., LAURENT A. & AMOUCH P. - Grossesse et carence en vitamine B6. (C.R.Soc.Biol., 1959, vol. 153, 1206-1210).
464. WOHL M.G., SHUMAN C.R., TURNER R. & FITTIPOLDI J.J.Jr. - Thiamine deficiency in organic heart disease. (Circulation, 1953, vol. 8, 744-749).
465. WACHSTEIN M., KELLNER J.D. & ORTIZ J.M. - Pyridoxal phosphate in plasma and leukocytes of normal and pregnant subjects following B6 load tests. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1960, vol. 103, 350-353).
466. - - - - - Pyridoxal phosphate in plasma and leukocytes in patients with leukemia and other diseases. (Proc.Soc. Exp.Biol.Med., 1960, vol. 105, 563-566).

467. AGNEW L.R.C. - Haematuria in pyridoxin-deficient Rats. (Brit.J.Nutr., 1949, vol. 3, 217-233).
468. - - Renal lesions in pyridoxin-deficient Rats. (J.Path.Bact., 1951, vol. 63, 699-705).
469. SERONDE J.Jr: - Cardiac lesions and related findings in young vitamin B6-deficient Rats. (J.Nutr., 1960, vol. 72, 53-65).
470. STREET H.R., COWGILL G.R. & ZIMMERMAN H. M. - Some observations of vitamin B6 deficiency in the Dog. (J.Nutr., 1941, vol. 21, 275-290).
471. MUSHETT C.W. & EMERSON G.A. - Arteriosclerosis in pyridoxine-deficient Monkeys and Dogs. (Fed.Proc., 1957, vol. 16, 367).
472. BRIN M., OLSON R.E. & STARE F.J. - Metabolism of cardiac muscle. VIII. Pyridoxine deficiency. (J.Biol.Chem., 1954, vol. 210, 435-444).
473. WACHSTEIN M. & LOBEL S. - The relation between tryptophane metabolism and vitamin B6 in various diseases as studied by paper chromatography. (Am. J.Clin.Path., 1956, vol. 26, 910-925).
474. LEVY H.A., WOHL M.G. & SZUTKA A. - Pyridoxine deficiency in congestive heart failure. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1959, vol. 101, 617-621).
475. WOHL M.G., SHUMAN C.R. & ALPER C. - Nutritional and metabolic aspects of congestive heart failure. (Arch.Int.Med., 1955, vol. 96, 11-18).
476. CELICE J., PLAS F., DUCHESNAY G. & M^{re} LEMONNIER - Intérêt du pyridoxol (vitamine B6) dans la thérapeutique de certaines insuffisances cardiaques. (Thérapie, 1958, vol. 13, 561-571).
477. WALDMAN S. & PELNER L. - "Mercurial-fastness" in patients with congestive heart failure : correction of this state by the addition of pyridoxine. (Am.J.Med.Sci., 1953, vol. 225, 39-45).
478. MAURO G., PELOCCHINO A.M. & NATTERO G. - Ricerche cliniche sulla associazione della piridossina al diuretico mercuriale. (Gazz.Med.Ital., 1956, vol. 115, 293-299).
479. BALCELLS-GORINA D.A. - Tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria. (An.Real Acad.Nac.Med., 1957, vol. 74, 509-518).
480. PERRAULT M. - Données récentes sur la vitamine B6. (Rev.Pratic., 1959, vol. 9, 744-747).
481. FRUHLING L. & BATZENSCHLAGER A. - Anatomie pathologique de l'athérosclérose. in L'Athérosclérose.(1961, 97-142. Masson, Paris).
482. RINEHART J.F. & GREENBERG L.D. - Pathogenesis of experimental arteriosclerosis in pyridoxine deficiency. (Arch.Path., 1951, vol. 51, 12-18).
483. RINEHART J.F., MOON H.D. & GREENBERG L.D. - Studies of human arteriosclerosis and experimental arteriosclerosis of pyridoxine deficiency. (J.Geront., 1951, vol. 6, Suppl. n° 3, 141).
484. GREENBERG L.D. & MOON H.D. - Essential fatty acid and pyridoxine deficiencies in Monkeys. (Fed.Proc., 1959, vol. 18, 237).
485. COTTET J., ENSELMÉ J. & LEMAIRE A. - Le syndrome biochimique lipido-protéinique d'un animal résistant à l'athérosclérose : le Rat. Pourquoi étudier le syndrome lipido-protéinique du Rat? (Presse Med., 1957, vol. 65, 1899-1902).
486. PASETTI BOMBARDELLA M. & MARTIN A. - Modificazioni indotte dalla desossipiridossina sulla componente mucopolisaccaridica della parete aortica. (Riv.Anat.Pat.Oncol., 1960, vol. 18, XIV-XX).
487. BUDDECKE E. - Untersuchungen zur Chemie der Arterienwand, III. Veränderung und Beeinflussung des Aortenbindegewebes bei tierexperimenteller Arteriosklerose. (Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem., 1958, vol. 310, 199-212).
488. LOEPER J. & MOUSSET E. - L'athérome expérimental. (Path.Biol., 1959, vol. 7, 1043-1051).

489. ENSELME J., LEMAIRE A., COTTET J., GUICHARD A. & TIGAUD J. - Réflexions au sujet de l'athérosclérose provoquée du Lapin. (Presse Med., 1959, vol. 67, 1227-1229).
490. SCEBAT L., RENAIS J. & LENEGRE J. - Athérosclérose expérimentale du Lapin. Etude préliminaire. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath.,1961,vol.3,n° 2, 14-26).
491. BOLLET A.J., WANG C. & AILERSBERG D. - Experimental atheromatosis; acid mucopolysaccharide content of the aorta. (Circul.Res.,1960,vol.8,88-92).
492. BOLLET A.J. - The measurement of tissue acid mucopolysaccharides. (J.Clin. Invest., 1958, vol. 37, 858-863).
493. COTTET J., ENSELME J. & GUICHARD A. - Action des acides gras non saturés sur l'athérosclérose expérimentale du Lapin. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1959, vol. 1, 256-263).
494. KLEINSORGE H. & ZIELKE A. - Untersuchungen über die Einwirkung verschiedener ungesättigter Fettsäuren und der Vitamine B6 und E auf die tierexperimentelle Arteriosklerose und das Verhalten der Serumlipide beim Menschen. (Therap.Umsch.Med.Bibl., 1959, vol. 16, 367-380).
495. VASTESAEGER M.M. & DELCOURT R. - Spontaneous atherosclerosis and diet in captive animals. (Nutr.Dieta, 1961, vol. 3, 174-188).
496. De BRUX J., DUPONT J. & MATHIVAT A. - Contribution à l'étude de l'athérosclérose du Poulet. Première communication. Répartition des dépôts lipidiques et leurs rapports avec les plaques d'athérome. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1959, vol. 1, 159-169).
497. LOEPER J. - Généralités sur les troubles du métabolisme des lipides et l'athérosclérose. (Rev.Pratic., 1958, vol. 8, 2319-2323).
498. GONIN A. & DELAHAYE J.P. - Comparaison de l'athérosclérose expérimentale et de l'athérosclérose humaine. (Presse Med.,1961,vol.69,1360 et Path. Biol., 1962, vol.10, 107-112).
499. JOUVE A. & TORRESANI J. - Etude expérimentale de l'athérosclérose. in L'Athérosclérose. (1961, 3-53. Masson, Paris).
500. PAYET M., PILLE G., SANKALE M., PENE P. & TRELLU M. - Le contexte humoral lipidique au cours de l'athérosclérose du Noir africain (à propos de cent-soixante et un cas observés à Dakar). (Path.Biol., 1961, vol. 9, 1093-1100).
501. PAYET M., SANKALE M., PENE P. & FERNEX M. - Les aspects anatomo-cliniques de l'athérosclérose chez le Noir africain (à propos de 200 malades observés à Dakar). (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath.,1961,vol.3,n° 3, 67-80).
502. LEMAIRE A., COTTET J. & LEDERMANN S. - Le syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine. (Presse Med., 1956, vol. 64, 1129-1132).
503. LEMAIRE A. & CLOAREC M. - Les athéroscléroses sans hypercholestérolémie. (Presse Med.,1961,vol.69,1359 et Path.Biol.,1962,vol.10,293-300).
504. COTTET J. - Les hypercholestérolémies non athéroscléreuses. (Presse Med.,1961, vol. 69, 1359 et Path.Biol., 1962, vol. 10, 287-292).
505. GREENBERG L.D. & MOON H.D. - Alterations in the blood fatty acids in single and combined deficiencies of essential fatty acids and vitamin B6 in Monkeys. (ArchBioch.Biophys., 1961, vol. 94, 405-416).
506. JAMES A.T., LOVELOCK J.E., WEBB J. & TROTTER W.R. - The fatty acids of the blood in coronary-artery disease. (Lancet, 1957, vol. 272, 705-708).
507. LUDDY F.E., BARFORD R.A., RIEMENSCHNEIDER R.W. & EVANS J.D. - Fatty acid composition of component lipides from human plasma and atheromas. (J. Biol.Chem., 1958, vol. 232, 843-851).
508. TUNA N., RECKERS L. & FRANTZ I.D.Jr. - The fatty acids of total lipids and cholesterol esters from normal plasma and atheromatous plaques. (J. Clin.Invest., 1958, vol. 37, 1153-1165).

509. BÖTTCHER C.J.F., KEPPLER J.G., HAAR ROMENY-WACHTER C.C.T., BOELSMA-VAN HOUTE E. & VAN GENT C.M. - Analysis of lipids of the arterial wall. (*Lancet*, 1958 (vol.2), 1207-1209).
510. SCHRADER W., BIEGLER R. & BÖHLE E. - Über den Gehalt des Blutes an ungesättigten Fettsäuren bei der Arteriosklerose und beim Diabetes. (*Klin.Woch.*, 1958, vol. 36, 314-321).
511. WAKERLIN G.E. - Recent advances in the pathogenesis and treatment of atherosclerosis. (*Ann.Int.Med.*, 1952, vol. 37, 313-322).
512. Mac CULLAGH & LEWIS - A study of diet, blood lipids and vascular disease in Trappist Monks. résumé in ... (*Presse Med.*, 1961, vol. 69, 1505).
513. HOLMAN R.L. - Atherosclerosis - A pediatric nutrition problem ? (*Am.J.Clin.Nutr.*, 1961, vol. 9, 565-569).
514. ZUGIBE F.T. & BROWN K.D. - Histochemical studies in atherogenesis : human aortas. (*Circul.Res.*, 1960, vol. 8, 287-295).
515. HAUST M.D., MORE R.H. & MOVAT H.Z. - The mechanism of fibrosis in arteriosclerosis. (*Am.J.Path.*, 1959, vol. 35, 265-273).
516. MOON H.D. & RINEHART J.F. - Histogenesis of coronary arteriosclerosis. (*Circulation*, 1952, vol. 6, 481-488).
517. ENOS W.F., HOLMES R.H. & BEYER J. - Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report. (*J.A.M.A.*, 1953, vol. 152, 1090-1093).
518. ENOS W.F. Jr., BEYER J.C. & HOLMES R.H. - Pathogenesis of coronary disease in american soldiers killed in Korea. (*J.A.M.A.*, 1955, vol. 158, 912-914).
519. DE BRUX J. - Athérosclérose, maladie ou syndrome ? (Tentative de classification). (*Presse Med.*, 1959, vol. 67, 813-816).
520. DELARUE J. & GUYGOU C. - Les données étiopathogéniques générales de l'athérosclérose, considérées du point de vue anatomique. (*Arch.Mal.Cœur*, *Rev.Ath.*, 1960, vol. 2, 1-11).
521. LOEPER J., ORCEL L., LION J. & BEURLET J. - Etude histologique des stades initiaux de l'athérosclérose. (*Path.Biol.*, 1961, vol. 9, 1619-1620).
522. LOEPER J., ORCEL L. & M^{lle} LOEPER J. - Etude histologique et chimique des stades initiaux de l'athérosclérose. (*Bull.Soc.Med.Hôp.Paris*, 1961, vol. 77, 651-654).
523. PERRIN A. - Etude histochimique des protéines dans l'athérosclérose humaine. (*Presse Med.*, 1961, vol. 69, 1360 et *Path.Biol.*, 1962, vol. 10, 85-92).
524. BUDDECKE E. - Untersuchungen zur Chemie der Arterienwand, II. Arteriosklerotische Veränderungen am Aortenbindegewebe des Menschen. (*Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.*, 1958, vol. 310, 182-198).
525. HOLLE G. & MÜHLHEIM H. - Photometrische Bestimmungen der Aortenmukopolysaccharide bei Arteriosklerose und ihren Vorstadien. (*Acta Histochem.*, 1959, vol. 8, 60-83).
526. BERTELSEN Sv. & JENSEN C.E. - Histochemical studies on human aortic tissue. (*Acta Path.Microb.Scandin.*, 1960, vol. 48, 305-315).
527. BRAUNSTEIN H. - Histochemical study of the adult aorta. (*Arch.Path.*, 1960, vol. 69, 617-632).
528. SCHWARTZ C.J. & GILMORE H.R. - Effect of atherosclerosis and age upon the serum mucoprotein and hexosamine levels in Man. (*Circulation*, 1958, vol. 18, 191-195).
529. SCEVOLA G. - Il comportamento distrettuale delle glicoproteine nella arterite arteriosclerotica. Studio elettroforetico. (*Min.Chir.*, 1958, vol. 13, 830-832).

530. ENSELME J., COTTET J. & M^{lle} CLERC. - Le séromucoïde perchlorosoluble du sérum au cours des phases évolutives de l'athérosclérose. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1959, vol. 1, 40-44).
531. MARTINO P., BIANCO S., CATTANEO C., CROLLE G. & VITELLI A. - Rapporto fra lipidi e polisaccaridi sierici e coagulabilità plasmatica nelle vasculopatie trombotiche. Contributo casistico. (Min.Med., 1961, vol. 52, 824-829).
532. ENSELME J. - Le rôle de la molécule protéique dans la pathogénie de l'athérosclérose. (Bull.Acad.Nat.Méd., 1958, vol. 142, 610-614).
533. - - Les facteurs biochimiques actifs dans l'athérosclérose spontanée et expérimentale. (Sem.Hôp.Paris, 1958, vol. 34, 2599-2612).
534. - - Protéines et athérosclérose. (Path.Biol., 1959, vol. 7, 2119-2122)
535. ENSELME J. & FREY J. - Etude des sérums de sujets athéroscléreux par la méthode électrophorétique de Tiselius sur colonne de cellulose acétolysée. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1960, vol. 2, 12-18).
536. ENSELME J., HENRY J.C. & FREY J. - Recherches sur l'état des protéines sériques dans l'athérosclérose. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1961, vol. 3, n°1, 44-50)
537. ENSELME J. - Biochimie et activité médicamenteuse dans l'athérosclérose. Essai de classification biochimique des corps actifs sur la plaque d'athérosclérose. (J.Med.Lyon, 1961, vol. 42, 585-627).
538. ENSELME J. & FREY J. - Les protéines dans l'athérosclérose. (Presse Med., 1961, vol. 69, 1360 et Path.Biol., 1962, vol. 10, 93-100).
539. LOEPER J. & M^{lle} LOEPER J. - Modifications du tissu artériel dans l'athérome humain et expérimental. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1959, vol. 1, 285-289)
540. - - Recherches sur le rôle du silicium dans la paroi artérielle. (Path.Biol., 1961, vol. 9, 1619).
541. FORMAN D.T., MCCANN D., HAHN R.B., MOSHER R.E. & BOYLE A.J. - A study of arterial phosphorus in experimentally induced atherosclerosis. (Industr. Med.Surg., 1959, vol. 28, 185-188).
542. WOLFF R. & WOLFF J. - Recherches récentes sur le facteur clarifiant en pathologie. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1960, vol. 2, 19-29).
543. ANTONINI F.M. & SALVINI L. - Mucopolysaccarides, "clearing factor", age, and arteriosclerosis. (Bull.Acad.Suisse Sci.Méd., 1957, vol. 13, 209-228).
544. LEMAIRE A. & M^{lle} LOEPER J. - Etude de la clarification par l'héparine. (Presse Med., 1961, vol. 69, 1359 et Path.Biol., 1962, vol. 10, 101-105).
545. BEAUMONT J.-L. & LENEGRÉ J. - Les troubles du métabolisme des lipides dans l'angine de poitrine. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1959, vol. 1, 26-39).
546. BEAUMONT J.-L. & BEAUMONT V. - La phase initiale "post-prandiale" du métabolisme des lipides dans l'athérosclérose coronarienne. (Presse Med., 1961, vol. 69, 1359 et Path.Biol., 1962, vol. 10, 281-286).
547. RAYNAUD R., M^{lle} BROCHIER M. & BOUREILLE J. - Remarques sur l'épreuve du repas gras chez les sujets normaux et les athéroscléreux. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1960, vol. 2, 166-178).
548. LEMAIRE A., COTTET J., CLOAREC M. & ENSELME J. - Le syndrome biochimique de l'athérosclérose. Etude de la fragilité lipo-protéinique (test du papier au trichloréthylène). (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1959, vol. 1, 13-25).
549. COTTET J., CLOAREC M. & LEMAIRE A. - Etude des athéroscléreux à cholestérolémie basse et à cholestérolémie élevée. Deuxième note. Etude comparative des angines de poitrine. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1960, vol. 2, 205-210).

550. RAYNAUD R. - L'apport du lipidogramme à l'étude de l'athérosclérose. (Arch. Mal.Coeur, Rev.Ath., 1959, vol. 1, 69-75).
551. LAUWERS Ph.L. - L'alimentation riche en graisses et la coagulation sanguine. (Sem.Thérap., 1959, vol. 35, 444-448).
552. RAYNAUD R., BROCHIER M. & GRIGUER P. - L'activité fibrinolytique du plasma dans l'athérosclérose. (Bull.Soc.Méd.Hôp.Paris, 1961, vol. 77, 576-578).
553. RAYNAUD R. & BROCHIER M. - Le syndrome humoral de l'athérosclérose. in L'Athérosclérose. (1961, 55-95. Masson, Paris).
554. LOEPER J., M^{lle} LOEPER J. & De MERSSEMAN F. - Modifications des protéines et des lipides plasmatiques au cours de la sénescence normale ou pathologique. (Presse Med., 1960, vol. 68, 953-954).
555. MANDEL P. - Biochimie du cristallin. (Exposés Ann.Bioch.Med., 1956, vol. 18, 187-220).
556. MANDEL P. & IZRAELEWICZ D. - Etude sur la glycolyse du cristallin : mise en évidence d'une hexokinase, d'une phosphofructokinase, d'une aldolase et d'une triose phosphate déshydrogénase dans le cristallin de Veau. (C.R.Acad.Sci., 1954, vol. 238, 404-406).
557. MANDEL P. & KLETHI J. - La répartition de l'adénosinetri- et diphosphate dans le cristallin de Bovidés jeunes et âgés. (C.R.Soc.Biol., 1956, vol. 150, 992-994).
558. MANDEL P., KLETHI J. & M^{lle} VIRMAUX N. - La répartition des nucléotides libres dans les diverses zones du cristallin de Bovidés jeunes et âgés. (C.R.Acad.Sci., 1958, vol. 246, 2942-2945).
559. KLETHI J. & MANDEL P. - Variations des activités enzymatiques du cycle oxydatif direct du cristallin au cours du vieillissement. (C.R.Soc.Biol. 1959, vol. 153, 337-340).
560. MANDEL P., KLETHI J., M^{lle} VIRMAUX N. & LESSINGER A. - Les troubles du métabolisme énergétique comme phénomène initial dans le vieillissement. (C.R.Acad.Sci., 1959, vol. 248, 476-479).
561. PANTESCO V., VIAUD J., FONTAINE R. & MANDEL P. - Sur le mode de dégradation du glucose par l'aorte de Bovidés. (C.R.Soc.Biol., 1957, vol. 151, 1584-1587).
562. MANDEL P., PANTESCO V. & M^{lle} VIAUD J. - Métabolisme artériel, vieillissement et athérome. (C.R.Acad.Sci., 1958, vol. 246, 2062-2064).
563. MANDEL P., PANTESCO V., KEMPF E. & FONTAINE R. - Activité aldolasique et phosphomonoestérasique des aortes de Bovidés jeunes et âgés. (C.R.Soc. Biol., 1959, vol. 153, 343-346).
564. FONTAINE R., MANDEL P., PANTESCO V. & M^{me} KEMPF E. - Le métabolisme de la paroi artérielle et ses variations au cours du vieillissement. (Strasbourg Med., 1960, vol. 11, 605-615).
565. MANDEL P. & KEMPF E. - Activités enzymatiques des artères de Bovidés jeunes et âgés : lacticoxydéshydrogénase, malicoxydéshydrogénase, transaminase. (C.R.Soc.Biol., 1960, vol. 154, 791-794).
566. KEMPF E., FONTAINE R. & MANDEL P. - Etude comparée des nucléotides libres : adényliques et uridyliques, des aortes de Bovidés jeunes et âgés. (C.R.Soc.Biol., 1961, vol. 155, 623-625).
567. KIRK J.E. - Enzyme activities of human arterial tissue. (Ann.New York Acad. Sci., 1959, vol. 72, 1006-1015).
568. KIRK J.E. & SØRENSEN I.B. - The aldolase activity of aortic and pulmonary artery tissue in individuals of various ages. (J.Geront., 1956, vol. 11, 373-378).

569. WHEREAT A.F. - Oxygen consumption of normal and atherosclerotic intima. (*Circul.Res.*, 1961, vol. 9, 571-575).
570. BÖHLE E. & SCHRÄDE W. - Über latente Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei nichtdiabetischen Arteriosklerotikern. (*Munch.Med.Woch.*, 1960, vol. 102, 565-571).
571. JUSTIN-BESANÇON L., PEQUIGNOT H., ETIENNE J.-P. & CREMER G. - Test de tolérance au glucose et troubles glycorégulateurs chez les artériels. (*Sem.Hôp.Paris*, 1960, vol. 36, 2356-2369).
572. WILLIAMS R.R., MCGANITY W.J., COMBS G.F. & KERTESZ Z.I. - A nutrition survey of the armed forces of the Republic of Korea. (*J.Nutr.*, 1959, vol. 68, Suppl. 1).
573. DELANOË G., AMAR J. & CHIAVERINI C. - Considérations sur l'étiologie de l'athérosclérose en Afrique (à propos d'une nouvelle série de 16 cas d'infarctus du myocarde). (*Sem.Hôp.Paris*, 1960, vol. 36, 2704-2707 et *Rev.Ath.*, 1960, vol. 2, 193-201).
574. SPIES T.D., HIGHTOWER D.P. & HUBBARD L.H. - Some recent advances in vitamin therapy. Clinical lecture at New York session. (*J.A.M.A.*, 1940, vol. 115, 292-297).
575. LUKOMSKY P.E. - The use of methionine, pyridoxine and unsaturated fatty acids in coronary atherosclerosis. (*Sovet.Med.*, 1959, vol. 23, n° 3, 14-21).
576. GOLDNER M.G. & VALLAN L.E. - Marked and sustained blood cholesterol lowering effect by medication with niacin and pyridoxine. (*Am.J.Med.Sci.*, 1958, vol. 236, 341-352).
577. KINSELL L.W., MICHAELS G.D., FRISKEY R.W. & SPLITTER S. - Essential fatty acids, lipid metabolism and vascular disease. in SINCLAIR H.M., *Essential Fatty Acids*. (1958, 125-146. Butterworths Publ., London).
578. ABITBOL L., VILLELA A.A. & FLEURY PEREIRA A. - Experiencias clinicas com o acido linoleico e piridoxina na hipercolesterolemia. (*Rev.Brasil.Med.*, 1960, vol. 17, 322-324).
579. MELTZER L.E., BOCKMAN A.A. & BERRYMAN G.H. - A means of lowering elevated blood cholesterol levels in patients with previous myocardial infarction. (*Am.J.Med.Sci.*, 1958, vol. 236, 595-602).
580. SZIRMAI E. & RUECKER G. - Über die Kombinierte A + B6 + E-Vitamin-Behandlung der arteriosklerotischen peripheren Durchblutungsstörungen und deren angio-myographische Kontrolle. (*Z.Ges.Inn.Med.*, 1960, vol. 15, 222-225).
581. SCHETTLER G., KIRSCH K., KUHN E., KNEDEL M., OTT H., SCHLÜSSEL H., SCHÖLMEICH P. & GÜNTHER W. - Die Vitamine A + E + B6 in der Behandlung der Arteriosklerose. (*Deutsche Med.Woch.*, 1960, vol. 85, 732-740).
582. SHUTE E.V. - Vitamins A, E and B6 in the treatment of arteriosclerosis. (*Canad.Med.Ass.J.*, 1960, vol. 83, 916).
583. HAMMERL H. & PICHLER O. - Die Bedeutung der Vitamine A, E und B6 für die Genese und Therapie arteriosklerotischer Gefäßveränderungen. (*Wien.Klin.Woch.*, 1960, vol. 72, 468-470).
584. DE GENNES L., LAUDAT M.-H., CARLOTTI J., MOUKHTAR M.-S. & BAILLET J. - Action des huiles alimentaires sur l'équilibre lipidoprotidique chez l'Homme. (*Presse Med.*, 1960, vol. 68, 1283-1287).
585. CHELLA S. - I risultati della terapia enzimatica nelle alterazioni del metabolismo miocardico. (*Min.Cardioangiol.*, 1959, vol. 7, 539-544).
586. STARACE G. & NOFERI A. - Sull' impiego nella terapia mediod delle arteriopatie periferiche di un complesso enzimatico in associazione ad un vasodilatatore periferico. (*Min.Cardioangiol.*, 1959, vol. 7, 545-550).

587. D'ESHOUGUES J.R., FERRAND J., GILLE C. & PALOMBA R. - Succès de la vitamine B6 dans 2 cas de maladie de Raynaud avec insuffisance artérielle digitale. (Bull.Soc.Med.Hôp.Paris, 1960, vol. 76, 1202-1206).
588. HOUSSET E. - Conceptions sur l'artérite des membres par athérosclérose oblitérante. (Presse Med., 1961, vol. 69, 1359 et Path.Biol., 1962, vol. 10, 301-307).
589. BURSTEIN M. & SAMAILLE J. - Nouvelle méthode de séparation et de dosage des lipoprotéines de faible densité. (Ann.Biol.Clin., 1959, vol. 17, 23-34..
590. BADIN J. & SCHMITT F. - Estimation turbidimétrique de la bêta-lipoprotéine par la méthode de Burstein. Spécificité de cette méthode. (Ann. Biol.Clin., 1957, vol. 15, 469-473).
591. GIRARD M., DECHOSAL J. & ROUSSELET F. - Pratique d'Electrophorèse sur Papier en Biologie Clinique. (1958. Doin, Paris).
592. M^{me} DECHOSAL J. - Fiche technique APOILA. (Mars 1960, Suppl.Pharm.Biol., n°16).
593. REBOUL H. & VERGOZ L. - Diagnostic et indications thérapeutiques d'une artérite des membres. (Presse Therm.Clin., 1960, vol. 97, 63-68).
594. OECONOMOS N. - L'auscultation vasculaire. Son intérêt chirurgical. (Presse Med., 1961, vol. 69, 431-432).
595. PIERRON J., BOURDE C. & AUBERT M. - Les étapes du bilan fonctionnel des artérites des membres inférieurs. (Marseille Med., 1960, vol. 97, 387-396).
596. ZAMFIR D. & BADESCO E. - L'artérite oblitérante des troncs supra-aortiques (maladie de Takayasu). Considérations sur une forme atypique. (Presse Med., 1960, vol. 68, 725-726).
597. LAVAURS, JOUVE, ROBERT, HUGUET & ESTEVE - Les faux syndromes de Takayasu. (J.Radiol., 1961, vol. 42, 175-177).
598. POULAT R. - Les oblitérations artérielles spontanées et chroniques des membres supérieurs chez l'adulte. (Thèse Med.Lyon, 1959, n° 34).
599. WERTHEIMER P., SAUTOT J., POULAT R., DESCTES J. & SISTERON A. - Les oblitérations artérielles spontanées des membres supérieurs. (Ann.Chir., 1960, vol. 14, 129-138).
600. WERTHEIMER P. & SAUTOT J. - Pathologie Vasculaire des Membres. (1958. Masson, Paris).
601. CHRETIEN J. - Contribution à l'étude des artérites des membres supérieurs. **Formes anatomo-cliniques et traitement.** (Thèse Med.Paris, 1960, n°1019)
602. FONTAINE R., KIENY R., WEILL E. & REYES J. - Un nouveau cas de syndrome "des artères vides de sang" intéressant l'artère sous-clavière gauche. (Presse Med., 1961, vol. 69, 665-666).
603. GENDRE P. - Indications et techniques de l'exploration angiographique sous-clavière. A propos de 5 observations de thrombose artérielle. (Thèse Med.Paris, 1960, n° 79).
604. M^{me} VERGOZ CAPELLE C. - Essai sur les interférences des déséquilibres biochimiques et vaso-moteurs dans les artérites graves évolutives des membres. (Thèse Med.Paris, 1957, n° 712).
605. GAULTIER M., HUGOT G. & NOGRETE P. - Etude du métabolisme des lipides dans l'athérosclérose. (Sem.Thérap., 1959, vol. 35, 821-828).
606. CLOAREC M. - Quels sont les chiffres du cholestérol et des lipides du Parisien normal ? (Vie Méd., Méd.Thérap., 1960, vol. 41, n° 3, 73-75).
607. LANGERON L., PAGET M., GIARD P., LIEFOGHE J., CROCCEL L. & ROUTIER G. - Valeur sémiologique de la cholestérolémie, de la lipidémie et du lipidogramme. A propos de 199 observations. (Presse Med., 1960, vol. 68, 1612-1614 et 1809).
608. MAZARE Y., GROULADE J. & MOULIN C. - L'équilibre protéique plasmatique chez le vieillard. (J.Med.Lyon, 1960, vol. 41, 1221-1253).

609. STREICHENBERGER M.-F. - Contribution à l'étude de la cholestérolémie du vieillard. (Thèse Med.Paris, 1961, n° 1).
610. JURET P. - Le cholestérol de l' "Homme de la rue". (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1961, vol. 3, n° 1, 13-18).
611. COTTET J., CLOAREC M., LEMAIRE A. & BOURGUIGNON A. - Cholestérolémie normale. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1961, vol. 3, n° 1, 19-33).
612. MATHIVAT A., CLEMENT D., RANGLARET A. & CRABIE P. - Syndrome biochimique de l'athérosclérose et artériopathies chroniques des membres inférieurs. (Arch.Mal.Coeur, Rev.Ath., 1961, vol. 3, n° 2, 53-65).
613. BINET L., BOURLIERE F., Mlle CENDRON H. & BURSTEIN M. - Le taux du cholestérol et des β -lipoprotéines chez les sujets âgés de l'agglomération parisienne. (C.R.Acad.Sci., 1961, vol. 252, 2797-2799).
614. JUSTIN-BESANÇON L., PEQUIGNOT H. & ETIENNE J.-P. - Les variations de la cholestérolémie au cours des fièvres infectieuses. (Presse Med., 1960, vol. 68, 2021-2022).
615. STEINER A. & DOMANSKI B. - Serum cholesterol level in coronary arteriosclerosis (Arch.Int.Med., 1943, vol. 71, 397-402).
616. MORRISON L.M., GONZALES W.T. & HALL L. - The significance of cholesterol variations in human blood serum. (J.Lab.Clin.Med., 1949, vol. 34, 1473-1479).
617. RIVIN A.V., YOSHINO J., SHICKMAN M. & SCHJEIDE O.A. - Serum cholesterol measurement-hazards in clinical interpretation. (J.A.M.A., 1958, vol. 166, 2108-2111).
618. THEODORESCO B., IDU S.M., POPESCO P. & M^{me} COCIUMIAN L. - Protéinogramme dans l'athérosclérose coronaire. (Bull.Acad.Nat.Méd., 1960, vol. 144, 732-741).
619. PAVEL I., CEAUSU Gh., PIRVULESCU M., VASILESCU V. & CIOCAN L. - Insulinothérapie et artérite diabétique. Rôle étiologique de l'insuline. (Presse Med., 1961, vol. 69, 912).
620. VARAY A. & MASSON M. - Les mucoprotéines du sérum. Intérêt pratique de leur détermination. (Presse Med., 1960, vol. 68, 1323-1326).
621. REBOUL H. & VERGOZ L. - La place des injections intra-artérielles périphériques dans le traitement des lésions tissulaires d'origine vaso-motrice. (Presse Therm.Clim., 1960, vol. 97, 93-97).
622. GREENBERG S.M., HERNDON J.F., Mac DONNELL D.R., FLANAGAN T.L. & BONDI A. - Human availability studies of five vitamins in sustained release form. (Am.J.Clin.Nutr., 1961, vol. 9, 324-330).
623. THIERS H. - L'apyridoxinose expérimentale et les indications de l'adérmine (vitamine B₆) en thérapeutique. (Lyon Med., 1955, vol. 193, 585-598).
624. - - Les indications de l'emploi thérapeutique de la pyridoxine (vitamine B₆). (Sem.Hôp.Paris, 1955, vol. 31, 3693-3695).
625. UNNA K. & ANTOPOL W. - Toxicity of vitamin B₆. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1940, vol. 43, 116-118).
626. The Merck Index of Chemicals and Drugs. (7^eed., 1960. Merck, Rahway).
627. JIMENEZ-DIAZ C. - Le traitement de l'artério-sclérose. in L'Athérosclérose. (1961, 143-165. Masson, Paris).
628. LOEPER J. - Les bases biologiques du traitement de l'athérosclérose. (Presse Med., 1961, vol. 69, 1359 et Path.Biol., 1962, vol. 10, 309-313).
629. WAHL M. - Acide nicotinique et associations au cours des évolutions de l'athérosclérose. (Presse Med., 1962, vol. 70, 122-124).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION		1
HISTORIQUE		3
<u>Première partie : NOS CONNAISSANCES</u>		
ACTUELLES SUR LA PYRIDOXINE		7
CARACTERISTIQUES		9
Définition		9
Préparation		9
Caractères physiques		10
Constitution chimique		10
Structure		12
Evolution biochimique		15
Caractérisation - Dosage		19
METABOLISME		23
Sources		23
Absorption		31
Répartition		31
Elimination		34
Corrélations biochimiques		38
1° Pyridoxine et métabolisme protidique		38
2° - - - lipidique		50
3° - - - glucidique		73
4° - - - de base		86
5° - - - hydro-élec-		
trolytique		95
6° Pyridoxine et hémodynamique		100
Résumé		106
AVITAMINOSE		111
Manifestations		111
Besoins en pyridoxine		116
Circonstances d'apparition		123
Dépistage		137

Deuxième partie : LA PYRIDOXINE EN PATHOLOGIE

CARDIOVASCULAIRE		149
CŒUR		151
Carence expérimentale		151
Rôle de la pyridoxine		153
Dépistage de l'apyridoxinose		154
Applications cliniques		155
AORTE - ARTERES VISCERALES		161
Etude expérimentale		162
Rôle de la pyridoxine		177
Dépistage de l'apyridoxinose		190
Applications cliniques		194
ARTERES PERIPHERIQUES DES MEMBRES		201
Artériopathies fonctionnelles		201
Artériopathies organiques		203

Troisième partie : OBSERVATIONS PERSONNELLES 207

NOTES PRELIMINAIRES		209
OBSERVATIONS		211
Observation N° I		211
- N° II		216
- N° III		220
- N° IV		225
DISCUSSION		231
Clinique		231
Biologie		235
Thérapeutique		238
<u>CONCLUSIONS</u>		241
CONSIDERATIONS GENERALES		243
CONCLUSIONS		249
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		253
TABLE DES MATIERES		I



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Téléphone : ODÉon 58-90